

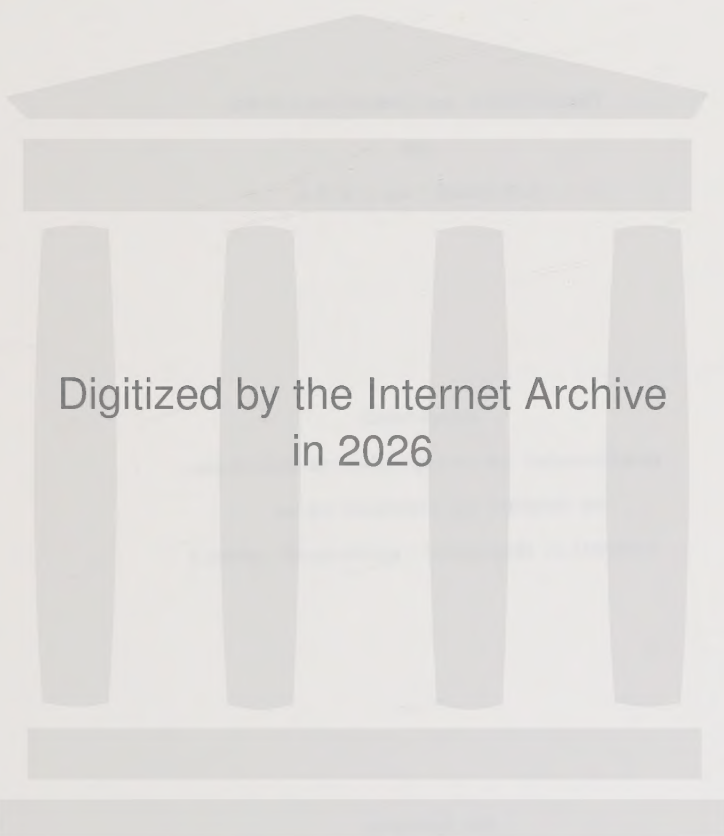
UNTERSUCHUNG ZUR HÄUFIGKEIT
DES
A P R T ase - MANGELS

WILFRIED RAUSCH

1987

Disbui. München





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. N. Zöllner

UNTERSUCHUNG zur HÄUFIGKEIT

des

A P R T ase - MANGELS

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Wilfried Rausch

aus

München

Jahr

1 9 8 7

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. P. Schwandt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. E. Dielert

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.1987

Meiner Mutter

gewidmet

U N T E R S U C H U N G z u r H Ä U F I G K E I T

d e s A P R T a s e - M A N G E L S

1) Purinstoffwechsel mit besonderer Betonung
des "Salvage pathway"

2) PROBLEMSTELLUNG:

Häufigkeit, Bedeutung des APRTase-Mangels
(Nierensteine)

3) METHODIK:

M e t h o d e

- a) Blutabnahme
- b) Herstellung von Hämolysat
- c) Enzymbestimmung

4) ERGEBNISSE:

Aktivitätsverteilung

5) Diskussion

Untersuchung zur Häufigkeit des APRTase-Mangels

Der menschliche Purinstoffwechsel ist seit der Jahrhundertwende Gegenstand der Forschung, nicht zuletzt wegen seiner Bedeutung für die Pathogenese und Therapie der Gicht, der Xanthinurie des Lesch-Nyhan-Syndroms, des HGPRTase-Mangels, des APRTase-Mangels usw. .

Alle diese Krankheiten beruhen auf einem angeborenen Stoffwechseldefekt im Purinstoffwechsel. Darüber hinaus muß eine enge Beziehung zwischen Purin- und Pyrimidinstoffwechsel, über den jedoch weniger bekannt ist, bestehen.

Purin- und Pyrimidinnukleotide sind Bausteine der DNS und RNS. Beide gehen in annähernd äquimolaren Mengen in die Synthese der Nukleinsäuren ein. Die Regulation dieser Beziehungen ist noch weitgehend unbekannt (Gröbner-Zöllner, 1980).

Die Gicht wurde immer als Krankheitsbild des mittleren und späten Lebensalters betrachtet, obwohl schon relativ früh Fälle bei Jugendlichen und Kindern beschrieben wurden (Kastner, 1968).

So haben in neuerer Zeit die intensiven Beobachtungen an Patienten mit dem LNS ein neues und tiefgreifendes Interesse am Purinstoffwechsel von Jugendlichen und Kindern hervorgerufen.

Im Zuge der Erforschung dieses Syndroms wurde gleichsam zufällig der APRTase-Mangel entdeckt. Das Studium angeborener Stoffwechselfehler beim Menschen hat so zum Verständnis und zur Aufdeckung normaler und krankhafter Stoffwechselwege beigetragen und Einblicke in humangenetische Mechanismen gewährt.

Der Purinstoffwechsel mit besonderer Betonung des "Salvage pathways"

- Stoffwechsel der Harnsäure
 - Harnsäurequellen
-
- a) Nukleinsäuren der Nahrung
 - b) Endogene Nukleinsäuren
 - c) Shunt-Nucleotide
(Nucleotidüberschuß, der nicht in DNS und RNS eingebaut, sondern direkt zu Harnsäure metabolisiert wird)

Biosynthese und Umwandlung der Purine

Die Purinbausteine stammen aus Aminosäuren; daher die Verknüpfung von Aminosäuren- und Purinstoffwechsel!

Herkunft der einzelnen Atome:

- | | | |
|---|---|---|
| 1 | N | Asparaginsäure |
| 2 | C | Formiat (aus Serin) |
| 3 | N | Glutamin |
| 4 | C | Glycin (Glykokoll) |
| 5 | C | |
| 6 | C | CO ₂ zum Teil aus decarboxylierten Aminosäuren |
| 7 | N | Glycin |
| 8 | C | Formiat (aus Serin) |
| 9 | N | Glutamin |

Der erste Schritt ist die Bildung von 5-Phosphoribosylamin aus 5-Phospho-ribosylpyrophosphat (PRPP) + Glutamin (die Pyrophosphatgruppe am C₁ der Ribose wird durch NH₂ aus Glutamin ersetzt).

Der Zuckerphosphatteil des Moleküls wird zuerst aufgebaut, davon ausgehend der Purinring des Hypoxanthins, so daß als erstes ein Nucleotid, die Inosinsäure, entsteht. Aus Inosinsäure werden Guanylsäure oder Adenylsäure gebildet.

Alle drei Nucleotide hemmen im Sinne der "feedback"-Regelung die Inosinsäuresynthese. Durch Resynthese zu ihren Nukleotiden mittels Phosphoribosyltransferase werden auch Guanin und Hypoxanthin zu Hemmstoffen der Inosinsäure-Synthese.

Das gleiche Enzym wandelt auch 6-Mercaptopurin in sein Ribonucleotid um, das als Pseudo-Feedback-Inhibitor der Inosinsäure-Synthese wirkt (Piper, Innere Medizin, 1974).

Abbau:

Die nicht zur Nucleinsäuresynthese benötigten oder beim Nucleinsäureabbau anfallenden Purinnucleotide (Guanylsäure, Inosinsäure, Adenylsäure) werden durch Phosphat-
abspaltung in ihre Nucleoside (Guanosin, Inosin, Adenosin) übergeführt.

Adenosin wird zu Inosin desaminiert. Nach Abspaltung der Ribose gehen Guanosin in Xanthin und Inosin in Hypoxanthin über. Hypoxanthin (über Xanthin) und Xanthin werden durch die Xanthinoxidase zu Harnsäure oxydiert.

Der "Salvage" Purin-Synthese-Weg, durch seine Bezeichnung "Salvage" in der Vergangenheit zu einer untergeordneten Rolle abgestempelt, soll - wie vor kurzem entdeckt - doch von einiger Bedeutung beim LNS und einigen Arten der Gicht sein.

Die sogenannten "Salvage pathways", die die freien Purinbasen in ihre entsprechenden Nucleotide umwandeln, werden durch ihre Endprodukte gehemmt.

Dennoch kontrollieren IMP, GMP und AMP ihre Syntheserate durch die "Salvage pathways".

Neueste Erkenntnisse bei Menschen mit dem LNS betonen die Schlüsselrolle, die diese "Salvage"-Mechanismen wahrscheinlich in der De Novo-Purin-Nucleotid-Biosynthese spielen.

In diesem Syndrom ist die Abwesenheit des Enzyms HGPRTase vergesellschaftet mit einer exzessiven Purinsyntheserate über den De Novo-Syntheseweg. Auf diese Weise beeinflusst das "Salvage"-Enzym HGPRT die Purinsynthese

sowohl beim LNS als auch bei gewissen Typen der Gicht mit teilweisem HGPRTase-Defekt. Seegmiller et al. haben einen Mechanismus vorgeschlagen für diese Beziehungen, basierend auf der Tatsache, daß mehr PRPP verfügbar ist für die De Novo-Synthese, da es nicht im "Salvage pathway" verbraucht wird, und sie haben erhöhte zelluläre PRPP-Konzentrationen nachgewiesen in Fibroblastenzellen bei Patienten mit HGPRT-Mangel (Rosenbloom 1968).



"Salvage pathway"

Es gibt zwei allgemeine Synthesemechanismen von Ribonucleotiden aus Purinbasen oder Ribonucleosiden, die aus dem Katabolismus endogener Ribonucleotide, aus der Nahrungsaufnahme purinhaltiger Lebensmittel oder aus der Verwertung von Purinverbindungen stammen. Diese Synthesemechanismen enthalten PRT-Reaktionen, in deren Verlauf freie Basen in einem Schritt mit PRPP zu Ribonucleotiden kondensieren, oder Phosphorylase-Reaktionen, in deren Verlauf freie Basen mit Ribose-/ -Phosphat reagieren, um Ribonucleoside zu bilden, indem sie mit Kinase-Reaktionen zusammenarbeiten, in denen Ribonucleoside phosphoryliert werden, um Ribonucleotide zu bilden.

Die Phosphoribosyltransferase-Reaktion hat die folgende allgemeine Form:



Diese Reaktion ist verantwortlich für die Umwandlung von Purinen, Pyrimidinen, Nicotinamid und gewisser anderer Stickstoffbasen in ihre entsprechende Ribonucleotide. Zwei verschiedene Purin-Phosphoribosyl-Transferasen (früher bezeichnet als Ribonucleotid-Phosphorylase) wurden identifiziert; zu einen APRT, AIC und Adenin, zum anderen HGPRT, die mit Hypoxanthin und Guanin reagiert.

APRT reagiert ebenso mit Adeninanalogen wie 2,6-Diaminopurin und 8-Azadenin.

HGPRT katalysiert die Umwandlung von Xanthin zu XMP, jedoch nur zu ungefähr 0,3 % im Vergleich zur Reaktion mit Hypoxanthin oder Guanin.

HGPRT katalysiert ebenso die Umwandlung von 6-Thio-Purin, 6-Thio-Guanin, 8-Aza-Guanin, Allopurinol und vielleicht auch Oxipurinol in ihre entsprechenden Ribonucleotide.

Diese Enzyme wurden eingehend an Hefe, Rinderleber, Ascites-Zellen und menschlichen Erythrocyten studiert.

Beim Menschen ist die HGPRT-Aktivität weit verteilt und besonders hoch im Gehirn, wo die Aktivität am höchsten in den Basalganglien ist. Geringe Aktivitäten haben wir im Muskel und im Knochenmark. Die Gleichgewichtskonstante K_{eq} beider Phosphoribosyl-Transferasen ist weit zu den Ribonucleotiden hin verschoben; ein Wert von 290 wird für die APRT angenommen. Beide Phosphoribosyl-Transferasen werden durch Purin-Ribonucleosid-Monophosphate gehemmt.

APRT wird durch AMP gehemmt.

HGPRT wird durch IMP und GMP gehemmt, je nachdem, ob das Substrat Hypoxanthin oder Guanin war.

Die Hemmungsarten sind scheinbar kompetitiv mit PRPP, aber sie scheinen gegenseitig eher eine exclusive Bindung einzugehen als eine Produkthemmung auf der Substratseite zu verursachen.

Der Weg, bestehend aus 2 Schritten, hat die folgende Form:



Reaktion I wird von der Purin-Nucleosid-Phosphorylase katalysiert, einem Enzym, das weit verbreitet ist im Säugetiergewebe und mit Guanin und Hypoxanthin reagiert und - in einem geringeren Ausmaß - mit Xanthin. Das Erythrocyten-Enzym akzeptiert kein Adenin, aber Adenosin wird von der Nucleosidphosphorylase der Leber gespalten. Im Falle von Hypoxanthin ist das Gleichgewicht weit zur Ribonucleosidseite hin verschoben. Die Phosphorylase wurde ausgiebig in menschlichen Erythrocyten studiert.

Studien an Menschen mit einem Mangel an HGPRT-Aktivität und an deren Zellen in Kulturen haben gezeigt, daß die Phosphoribosyltransferasen für eine weitaus umfangreichere Rückführung der Purinbasen in die Nucleotidpools verantwortlich sind, als man ursprünglich annahm.

Im Gegensatz dazu ist die Rückführung von Hypoxanthin und Guanin über den Nucleosid-Phosphorylase-Nucleosid-Kinase-Weg nicht sehr effektiv.

Kinasen, die Inosin oder Guanosin phosphorylieren können,

wurden in tierischen Geweben beschrieben und markiertes Iosin wird in Adenin- und Guanin-Nucleotide in der Leber sowohl bei normalen wie auch bei HGPRT-Mangel-Patienten eingebaut. Diese Kinasen fehlen offensichtlich in menschlichen Fibroblasten.

Normalerweise ist die Wirkung von Purin-Nucleosid-Phosphorylase auf Inosin und Guanosin vielleicht viel niedriger. Die Situation mit Adenosin ist ziemlich verschieden.

Adenosin-Kinase ist ein aktives Enzym mit einer ausgedehnten Verteilung im Säugetiergewebe.

Auf jedem dieser "Salvage-pathways" wird nur eine hochenergetische Verbindung in Form von PRPP oder ATP zur Synthese eines Ribonucleotids verbraucht, wohingegen die Bildung von AMP oder GMP "de novo" aus Glutamin und PRPP einen Aufwand von mindestens sechs hochenergetischen Bindungen erfordert.

Die Ursache für die erhöhte APRT-Aktivität bei Anwesenheit von HGPRTase-Aktivitätsmangelzuständen bleibt ein Rätsel.

Bei 8 von 18 Patienten mit teilweisem HGPRTase-Aktivitätsmangel war die APRTase-Aktivität größer als 2 Standardabweichungen über dem Kontrollwert (Kelly et al. 1969).

Man fand heraus, daß erhöhte Hitzestabilität der APRTase häufig verknüpft war mit einer Zunahme der Enzymaktivität. Die APRTase-Aktivität in Erythrocyten von Gesunden beträgt $31,1 \pm 6$ nmol AMP/kg/prot/h (Kelley et al. 1969).

Bei Menschen mit teilweisem HGPRT-Mangel reichen die Aktivitätswerte dieser 2 Enzyme von 0,06 - 12,2 nmol IMP/mg/prot/h, 0,009 - 17,3 nmol GMP/mg/prot/h und 26 - 74 nmol AMP/mg/prot/h.

Beim Menschen wird das Salvage Enzym APRTase bekanntlich von einem autosomalen Gen gesteuert im Gegensatz zum Gen der menschlichen HGPRTase, die sich auf dem X-Chromosom befindet.

Die beim HGPRTase-Mangel beobachtete erhöhte APRTase-Aktivität könnte das Ergebnis einer gesteigerten Enzymsynthese oder Enzymstabilität sein.

Die erste Hypothese schlägt eine Verbindung zwischen den Kontrollen für HGPRTasen und APRTase-Aktivität. Ein kompensatorisches Anwachsen der APRTase-Aktivität mag auftreten bei dem Versuch, die Feedbackkontrolle der PRPP-Amidotransferase zu regulieren.

Obwohl bei HGPRT-Mangelpatienten kein experimenteller Beweis für eine erhöhte APRTase-Synthese-Rate vorgelegt wurde, häuften sich die Beweise für eine gesteigerte Stabilität dieses Enzyms in mutierten Erythrocyten. Wenn man Erythrocyten von HGPRTase-Mangel-Patienten benutzt, ist der APRTase-Aktivitätsabfall in gealterten Erythrocyten nicht so rapide wie er in normalen Erythrocyten beobachtet wird.

Des weiteren haben Greene und seine Kollegen gezeigt, daß erhöhte PRPP-Konzentrationen in HGPRT-Mangel-Erythrocyten gefunden werden und daß die PRPP-Konzentration im Zusammenhang mit der APRTase-Aktivität gebracht werden könnte.

Ebenso bestätigten und führten diese Wissenschaftler frühere Arbeiten weiter fort, in denen die Fähigkeit des PRPP gezeigt wurde, die APRTase gegen thermische Inaktivierung zu schützen.

Verschiedene Gruppen haben nun dieses Enzym aus menschlichen Quellen gereinigt, was eine weitere Charakterisierung der erhöhten APRTase-Aktivität bei LNS-Patienten möglich machen wird.

Eine Gruppe von Wissenschaftlern, die Antiseren aus Kaninchen gegen menschliche APRTase zubereitete und dabei immun-elektrophoretische und Immundiffusionstechniken anwandte, konnte keine Unterschiede zwischen

der normalen und der LNS-APRTase entdecken.

Diese Experimente unterstützen die Behauptung, daß die verlängerte "in vivo" Überlebensrate der Erythrocyten-APRTase eher äußeren Einflüssen als inneren Veränderungen der Enzymstruktur zugeschrieben werden kann. Trotz der erhöhten APRTase-Aktivität in HGPRTase-Mangel-Erythrocyten war die APRTase-Aktivität in HGPRTase-Mangel Fibroblasten bei 5 von Kelley untersuchten Fällen normal.

Da die PRPP-Konzentration in HGPRTase-Mutanten-Fibroblasten erhöht ist, ist die Hypothese, daß PRPP die Erythrocyten-APRTase vor Inaktivierung schützt, nicht generell anwendbar.

Es scheint unwahrscheinlich, daß eine genetische Veränderung, die zu erhöhter APRTase-Aktivität in Erythrocyten führt, sich in kultivierten Fibroblasten durch verringerte Synthese oder erhöhten APRTase-Zerfall bemerkbar machen sollte.

Im Hinblick auf diese ungleichartigen Erkenntnisse wie APRTase-Aktivität und PRPP-Konzentrationen in kultivierten HGPRTase-Mangel-Fibroblasten und Erythrocyten schloß Kelley, daß ein Zellumgebungsfaktor und nicht PRPP für die erhöhte APRTase-Aktivität in den mutierten Fibroblasten angenommen werden muß.

Ein viel schwierigeres Gebiet für Spekulationen ist die mögliche phylogenetische Rolle des "de novo" Purin-Biosyntheseweges und des Purin "Salvage pathways".

Der "de novo"-Weg muß phylogenetisch alt sein, da er eine zentrale Rolle bei der Kontrolle der metabolischen Tätigkeiten vieler verschiedener Zellarten spielt. Andererseits sind die Purin "Salvage pathways" viel schwieriger einzuordnen im Hinblick auf phylogenetische Phänomene.

Ihre Entwicklung stellt vielleicht einen Versuch des Körpers dar, die metabolischen Aktivitäten durch Salvage-Purin-Moleküle zu verringern. Andererseits müssen die Existenz der Strukturgene für das Enzym HGPRTase auf dem X-Chromosom und die Gegenwart von HGPRTase Enzym-Mutanten, die eine ernsthafte Krankheit hervorrufen, wichtige genetische Ursachen haben.

Wenn die Gen-Plazierung auf den Chromosomen kein Zufallereignis ist, dann könnte man fragen, warum das HGPRTase-Gen auf dem X-Chromosom liegt und dasjenige für die APRTase auf einem Autosom (Autosomen älter?). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind für die HGPRTase keine geschlechtsbezogenen Funktionen bekannt, die für einen Sitz der Genlokalisierung auf einem Geschlechtschromosom sprechen würden. Andererseits kann der Genort auf dem

X-Chromosom abhängig sein von einem angestammten Gen, das geschlechtsbezogene Funktionen besitzt.

Der Umstand, daß mutierte HGPRTase-Enzyme eine ernsthafte Krankheit hervorrufen (Lesch-Nyhan), legen den offensichtlichen genetischen Schluß nahe, das heißt, eine eingeschränkte Reproduktionsfähigkeit. Ein weiterer genetischer Schluß im Hinblick auf den "de novo"-Purin-Bio-Syntheseweg könnte sein, daß jeglicher bedeutende Kompromiß in der Fähigkeit des Weges, nämlich Nukleotide für die Zellfunktionen, bereitzustellen, möglicherweise eine tödliche Mutation darstellen würde.

Deshalb wären Mutationen, die diesen Weg betreffen und die mit dem Leben vereinbar sind, kaum so geartet sein, daß sie zu einer Überproduktion von Nukleotiden führen.

1969 berichteten Nyhan und seine Kollegen von einem 3-jährigen Jungen mit leichten Entwicklungsstörungen, dysplastischen Zähnen und ohne Tränenflüssigkeit, wenn er weinte. Der Patient zeigte einige klinische Symptome, die mit dem LNS vergleichbar sind und das Fehlen von Choreoathetose und Selbstverstümmelung, jedoch mit klaren Abnormitäten im Harnsäure-Stoffwechsel.

Er hatte Hyperuricämie, Uricosurie und eine erhöhte "de novo" Purinsyntheserate, wie sie durch die 14 C-Glycin-Aufnahme der Urin-Harnsäure bestimmt wird.

Letzterer Defekt war nicht so groß wie er beim LNS zu finden ist, nämlich bloß 7x größer als normal im Gegensatz zur 20fach größeren Aufnahme als normal bei HGPRTase-Mangel-Patienten.

Der auffallendste und interessanteste biochemische Parameter war jedoch die erhöhte APRTase-Aktivität. Es scheinen also auch neben dem LNS Krankheitsbilder mit verschieden starker Ähnlichkeit, bzw. Ausprägung zu existieren, die möglicherweise das Problem der Penetranz ansprechen.

Obwohl der Defekt nun mit Sicherheit und bis ins Detail charakterisiert worden ist, sind noch verschiedene Punkte aufgetaucht.

Erstens, die Zahl der neuen Fälle, die von 2 Zentren berichtet wurden, lassen nur vermuten, daß der Defekt häufiger sein könnte als die jüngste Beschreibung dieses Defektes andeutet. Dieser Umstand, zusammen mit der ursprünglichen Fehldiagnose in einigen und das ernste Nierenversagen in dem neuesten Fall, sollte stark hervorgehoben werden.

Zwei verschiedene Studien von

1) Johnson, Gordon, Emmerson

2) Srivastave, Villacorte, Beutler

schätzen die Häufigkeit für den Defekt auf 0,5 - 1 %.

Mit anderen Worten, eine Häufigkeit der Homozygotie in der Größenordnung von ungefähr 1 : 100 000, was die Möglichkeit einer größeren Häufigkeit und einer vorläufigen Fehldiagnose unterstützen würde.

Zwei der Homozygoten waren völlig asymptomatisch und nur während der Familienstudien gefunden worden, so daß möglicherweise 25 % oder auch mehr Homozygote mit diesem Defekt nicht identifiziert werden.

Problemstellung

1. APRT-Mangel ist eine angeblich seltene Erbkrankheit des Purinmetabolismus.

Der Enzymdefekt resultiert in der Unfähigkeit, die Purinbase Adenin zu bergen, die (bei Fehlen eines anderen bedeutenden Stoffwechselweges beim Menschen) über den 8-Hydroxy-Zwischenschritt durch Xanthin-Oxidase in 2,8 Dihydroxyadenin (2,8 DHA) oxidiert wird.

Er ist vergesellschaftet mit einer übermäßigen Ausscheidung dieses unlöslichen Purins und die mögliche Bildung von Nierensteinen.

2. Klinische Symptome - wie Kolik, Hämaturie, Infektionen der ableitenden Harnwege und Dysurie - sind den 2,8DHA-Steinen und/oder Grießbildung zuzuschreiben und existieren möglicherweise von Geburt an. Zwei von 12 Fällen waren völlig symptomlos. Zwei andere imponierten durch akutes Nierenversagen und litten an ständigen und ernsten Nierenschädigungen mit einem weiten Spektrum von klinischen Symptomen dieses Defektes.

3. Bis jetzt wurden keine anderen biochemischen Abnormitäten berichtet, abgesehen von der Ausscheidung von Adenin und dessen Metaboliten. Purinproduktion und Ausscheidung bei diesem Defekt wird als normal angesehen, da APRT anscheinend nicht lebenswichtig für die Gesamtkontrolle des Purinstoffwechsels beim Menschen ist. Weder Homozygote noch Heterozygote zeigen einen bedeutenden Immundefizit.
4. APRT-Mangel ist das Beispiel eines vererbten Krankheitszustandes, dessen Ausprägung möglicherweise durch die Umgebung beeinflusst wird; Adenin in der Diät mag ein beschleunigender Faktor in der Ausprägung der ernsteren klinischen Manifestation des Defektes sein. Adenin-Metaboliten jedoch erklären 20 - 30 % der Gesamt-Purin-Ausscheidung, sogar bei einer niedrigen Purinaufnahme. Der Ursprung dieses endogenen Adenins ist vielleicht der Polyamin-Stoffwechselweg, bei dem Adenin ein Stoffwechsel-Nebenprodukt ist.
5. Exogenes Adenin selbst ist toxisch in verschiedenen "in vitro" Systemen und verursacht wahrscheinlich 2,8DHA Nierentoxizität bei einer Reihe von

Tiermodellen und bei Menschen mit einer normalen APRT-Aktivität durch Adenin, das im Überschuß aufgenommen wurde. Adenin und 2,8DHA werden von der menschlichen Niere ausgeschieden. 2,8DHA ist proteingebunden; beide Faktoren dienen dazu, die Giftigkeit in vivo in anderen Geweben als der Niere zu verringern.

6. Adenin PRT ist ein Dimer mit dem Molekulargewicht von 38 200 daltons; normale Kinetik, elektrophoretische Beweglichkeit und Hitzestabilität wurden für das Enzym von Heterozygoten gezeigt.

Diese Daten, zusammen mit der Anwesenheit von crossreading Material bei Homozygoten und die beachtliche Verschiedenartigkeit im klinischen Ausdruck lassen vermuten, daß der Defekt auf eine Mutation eines Strukturgenes, das dieses Enzym steuert, zurückzuführen ist.

7. Das Gen, das die menschliche APRTase steuert, befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms Nr. 16. Der Defekt wird autosomal recessiv vererbt. Allgemein haben Heterozygote weder klinische noch biochemische Störungen; in der Mehrzahl der Fälle von Heterozygoten beträgt die Aktivität in

Hämolysaten ungefähr 25 % der normalen Aktivität und ist variabel in weißen Blutkörperchen, Fibroblasten und Darmmucosa.

Intakte Erythrocyten von Heterozygoten zeigen eine normale Umsetzung von Adenin in physiologischer Konzentrationen von Substrat und P. APRT-Mangelzellen sind gegen die zerstörerischen Effekte von 2,6 Diaminopurin und anderen Analogen resistent.

8. Eine relativ hohe Häufigkeit des Heterozygotismus wurde in verschiedenen Bevölkerungsstudien bestimmt. So ist wahrscheinlich Homozygotie für diesen Defekt häufiger als gemeinhin angenommen wird, vermutlich zurückzuführen auf die weite Palette klinischer Manifestation gepaart mit den Problemen in der Diagnostik.
9. Die Diagnose des Defektes hat in der Vergangenheit Probleme bereitet; 2,8DHA-Steine wurden irrtümlich mit Harnsäuresteinen verwechselt wegen der Strukturähnlichkeit dieser Purine, die zu einer identischen Reaktion geführt hat.
Homozygote werden sowohl durch Adenin als auch durch 2,8DHA-Ausscheidung im Urin identifiziert, durch

die 2,8DHA-Steine mit UV, IR, Massenspectrographie oder Röntgenkristallographie; durch das Fehlen von APRT-Aktivität in Erythrocyten-Hämolysat jedoch wird hier eine korrekte Diagnose unmöglich, wenn Bluttransfusionen den grundlegenden Anteil einer Behandlung darstellen.

10. Die Behandlung besteht in diätetischer Purineinschränkung und hoher Flüssigkeitsaufnahme. Allopurinol (10 mg/kg Tag) oder 5 mg/kg Tag, wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist, hat weitere 2,8DHA-Ausscheidung und Steinbildung verhindert. Es wurde vorgeschlagen, den Gebrauch von Alkali zu vermeiden. Der Mangel an dem Salvage-Enzym APRT (EC 2427) wird als autosomal recessives Merkmal vererbt.

Die einzige klinische Manifestation, die in direktem Zusammenhang mit dem metabolischen Defekt steht, ist die Urolithiasis. Das Symptom ist variabel, aber wenn es vorhanden ist, kann es zu ernststen Komplikationen führen. Die Steine wurden irrtümlich für Harnsäuresteine gehalten (Cartier, Hamet 1974, Simmonds et al. 1976, Simmonds et al. 1976) (A)

Elf Homozygote, 8 Männer und 3 Frauen wurden bis jetzt gefunden. Mit einer Ausnahme handelte es sich um Kinder oder Jugendliche (Debray et al. 1976, van Acker et al. 1977, Simmonds et al. 1978, Barratt et al. 1979, Greenwood et al. 1980, Simmonds et al. 1980, Reveilland et al. 1979, Cartier et al. 1980, Schabel et al. 1980, Joost, Doppler 1981, Yamamoto 1980) (B).

Klinische Bilder

Klinische Symptome treten nur dann in Erscheinung, wenn 2,8DHA-Steine als Folge des Enzymdefektes gebildet werden und reichen von gutartig bis lebensgefährlich (A + B). 2,8DHA-Kristallurie kann ohne klinische Symptome vorkommen (van Acker et al. 1977) und die Abnormität ist dann nur durch Familienuntersuchungen feststellbar (van Acker et al. 1977, Cartier et al. 1980).

Kurze Fallberichte von 3 Patienten repräsentieren die extremsten Formen der Ausprägung wie folgt:

Patient 1:

Dieser Junge, geboren im Januar 1973, hatte Grieß seit Geburt und kleine Steine und Kristalle von 9 Monaten an,

begleitet von Leibschmerzen, Dysurie und Schmerzen im Harnleiter (van Acker et al. 1977). Klinische Nachforschungen waren normal, außer einer Schlaffheit der Gelenke. Labordaten einschließlich Harnsäure-Werte in Serum und Urin waren nicht erhöht.

Kristalle im Urin wurden als "Harnsäure-Steine" interpretiert und eine Prüfung der Steine mit konventionellen Techniken erbrachte "reine Harnsäure".

Der Patient wurde mit Allopurinol behandelt (200 mg/kg Tag) und Bicarbonat (0,5 mg/kg Tag) mit wenig Verminderung der Steinbildung. Während einer weiteren Untersuchung im Alter von zwei Jahren und 7 Monaten war das biochemische Bild das gleiche, aber die Urinuntersuchung mit speziellen Techniken zeigte annehmbare Werte von Adenin und seinen Oxidationsprodukten.

Nachuntersuchung der Steine mit UV, IR und Massenspektrometrie zeigte als bedeutendsten Bestandteil nicht Harnsäure, sondern 2,8DHA (Simmonds et al. 1976, Simmonds et al. 1976).

Nachfolgende Bestimmung der APRT-Aktivität in Erythrocyten-Lysaten erbrachten beinahe unauffindbare Werte. Wenn man diese Lysate mit normalen Lysaten mischte, ergab das Mittelwerte, was eine Enzymhemmung ausschloß.

Behandlung mit purinarmer Diät und Allopurinol (10 mg/kg Tag) ohne Bicarbonat führte zu einem beinahe sofortigen

Verschwinden der Steine und Kristalle aus dem Urin.

Bei jährlichen Nachuntersuchungen blieb der Zustand des Patienten für mehr als 5 Jahre excellent.

Patient 2:

Dieses Mädchen, geboren im September 1974, war das zweite Kind von unverheirateten kaukasischen Eltern, das von makrobiotischer vegetarischer Diät lebte (Greenwood et al. 1980, Simmonds et al. 1980).

Das Kind war bis zum zweiten Lebensjahr gesund, bis es über ständige Bauchschmerzen klagte, hatte wenig Appetit und Antriebskraft. Mit 3 Jahren hatte es eine vorübergehende Hämaturie.

Im Februar 1979 wurde es ins Krankenhaus gebracht mit Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, zunehmender Benommenheit, war bereits seit 16 Stunden ohne Wasserlassen und tief bewußtlos. Verschiedene Untersuchungen deuteten auf Niereninsuffizienz hin, die durch Nierensteine verursacht zu werden schien, was Echographie und retrograde Pyelographie zeigten.

Nach 10 Tage langer Peritonealdialyse verbesserte sich die klinische Situation und die Nierenfunktion.

Beidseitige Pyelolithomie wurde durchgeführt und viele weiche graue bröckeligen Steine entfernt. Sie bestanden aus 2,8DHA.

Die APRT-Enzymwerte waren fälschlicherweise erhöht, da erst kürzlich eine Bluttransfusion voranging, aber spätere Bestimmungen bestätigten einen kompletten APRT-Mangel.

Eine Nierenbiopsie zum Zeitpunkt der Pyelolithomie zeigte interstitielle Fibrose und chronische Entzündung.

Eine Anzahl von Kristallen wurde im Tubuluslumen entdeckt, aber hauptsächlich im interstitiellen Gewebe, und einige hatten bereits eine Riesenzellreaktion verursacht.

Die Behandlung wurde angefangen mit Allopurinol 5 mg/kg Tag und einer purinarmen Diät.

Die Nierenfunktion ist zwei Jahre später immer noch deutlich verringert.

Bei diesen Kindern mit 2,8DHA Urolithiasis wurde innerhalb der ersten zwei Jahre die ganze Skala der Symptome der Steinbildung bei Kindern beobachtet: Fieber durch Infektion der ableitenden Harnwege, Dysurie, makroskopische Hämaturie, Harnverhaltung und Bauchkrämpfe.

In zwei Fällen zog das zugrunde liegende anurische Nierenversagen die Aufmerksamkeit auf die akute Lithiasis (Greenwood et al., Simmonds et al. und Schabel et al. 1980). Wenn erst einmal die Diagnose auf Urolithiasis gestellt war, dauerte es allgemein geraume Zeit, bevor die genaue

Natur der Steine erkannt wurde und angemessene Behandlung erfolgte. Die meisten Steine wurden als Harnsäuresteine betrachtet, entweder aufgrund von chemischer Analyse oder wegen ihrer Radioluzenz (Joost, Doppler 1981), zusammen mit Harnsäure-Kristallen im Urin (Cartier, Hamet 1974, Simmonds et al. 1976, Simmonds et al. 1978, Schabel, Doppler 1980).

Nur in drei kürzlich aufgetretenen Fällen wurde die korrekte Diagnose kurz nach dem Bekanntwerden der Urolithiasis gestellt, was zweifellos der Anwendung von mehr angepaßter Technik und besseren Kenntnissen über die Krankheit zuzuschreiben war (Simmonds et al. 1980, Barrat et al. 1979, Reveilland et al. 1979, Cartier et al. 1980, Joost, Doppler 1981).

Die Überdehnbarkeit der Gelenke, die bei zwei Fällen beobachtet wurde, zeigte einen unabhängigen Vererbungsvorgang von APRT-Mangel (van Acker et al. 1977). Heterozygote haben vorläufig keine spezifischen klinischen Symptome gehabt. Jedoch die Väter von den Fällen 2, 3 und 4 hatten Steine (van Acker et al. 1977, Barrat et al. 1979), einer von ihnen identifiziert als Calcium Oxalat (Barrat et al. 1979). Lithiasis fand sich auch bei den Großeltern von Fall 1 (Debray et al. 1976). Die Steinbildung bei Fall 10, einem

offensichtlich Heterozygoten, ist deshalb von beachtlichem Interesse. Es ist möglich, daß dieser Fall ebenso künstlich erhöhte Enzymwerte gehabt haben könnte, die auf andere Faktoren - wie Bluttransfusion wie in Fall 5 - zurückzuführen sind.

Biochemische Züge des APRT-Mangels

Menschen mit völligem APRT-Mangel haben im allgemeinen normale Werte von Harnsäure im Plasma und Urin, obwohl leicht erhöhte Werte eingangs erwähnt wurden (A + B).

Totales Purin-Endprodukt (Harnsäure + Vorstufen von Oxypurinen, und Adeninderivate) ist auch normal gewesen um festzusetzen (0,05 - 0,1 mmol/kg 24 h) mit Adeninmetaboliten, auszugleichen bis zu 20 - 30 % dieses Gesamten (Barratt et al. 1979, Simmonds et al. 1977, Greenwood et al 1980, Cartier et al. 1980, Cartier et al. 1980).

Drei verschiedene Adenin-Derivate werden bei dem Defekt ausgeschieden: Adenin, 8-Hydroxyadenin (8-HA) und 2,8 Dihydroxyadenin (2,8DHA) im Verhältnis von ungefähr 1 : 0,03 : 1,5, wie durch

verschiedene Berichte augenscheinlich gemacht (van Acker et al. 1977, Barratt et al. 1979, Cartier et al. 1980, Simmonds et al. 1977, Cartier et al. 1980).

Die Ausscheidung von 8 HA bei APRT-Mangel bestätigt frühere in vitro-Studien (Wyngaarden, Dunn 1957), daß Adenin - anders als Harnsäure - von Xanthinoxidase über die 8 und nicht über die 2 Hydroxy-Zwischenprodukte oxidiert wird.

Keine anderen abnormen Purine oder Pyrimidine wurden im Plasma und Urin bis heute entdeckt und Heterozygote scheiden keine bestimmbar Mengen von Adenin oder dessen Metaboliten aus (van Acker et al. 1977, Barratt et al. 1979, Cartier et al. 1980, Simmonds et al. 1977). Erythrocyten von Homozygoten und Heterozygoten APRT-Mangel-Patienten haben normale Werte, ATP und PP-Ribose-P-Werte (Dean et al. 1978, Fox et al. 1973). Die frühere Untersuchung weist darauf hin, daß der Erythrocyt seinen Adenin-Nucleotid-Pool ausschließlich durch die Aktion der Adenosin-Kinase aufrechterhalten muß (Dean, Perret 1976). Die letztere läßt, zusammen mit der normalen PRPP-Synthetase-Aktivität (Dean et al. 1978) und Purinproduktion (Simmonds et al. 1977, Cartier et al. 1980) darauf schließen, daß APRT im Unterschied zu seinem Nachbar

Salvage Enzym HGPRT (Cartier 1975) nicht kritisch für den Zellhaushalt ist und daß die Adenin-Rettung nicht lebenswichtig für die Gesamt-Regulation des Purinstoffwechsels beim Menschen ist (Simmonds et al. 1980, Seegmiller 1976). Abgesehen von den abnormen Adenin-Metaboliten, die ausgeschieden werden, sind alle anderen biochemischen und hämatologischen Parameter, die untersucht wurden, bis heute bei Heterozygoten normal (Cartier, Hamet 1974, Simmonds et al. 1976, Simmonds et al. 1976, Debray et al. 1976, van Acker et al. 1977, Simmonds et al. 1978, Barratt et al. 1979, Greenwood et al. 1980, Simmonds et al. 1980, Reveilland et al. 1979, Cartier et al. 1980, Schabel et al. 1980, Joost, Doppler 1981, Yamamoto 1980).

Immunologie:

Die Lymphozytenfunktion wurde bei Homozygoten bei zwei Familien untersucht und bei Heterozygoten bei ihren nächsten Blutverwandten (Barratt et al. 1979, Stevens et al. 1979).

Die T- und B -Zellfunktion hielt sich in normalen Grenzen, wie aus Lymphozyten-Transformationsstudien nach Stimulation mit PHA, PWM und Con A E-Rosettenform, Lymphozyten-Membran-Immunoglobulinen, Hautempfindlichkeitstest und Serum-Immunoglobulinen

geschlossen wurde. C_3 , C_4 und das totale hämolytische Komplement war ebenso normal (Barrat et al. 1979, Stevens et al. 1979). Aus diesen Studien mag man schließen, daß APRT nicht lebenswichtig für die normale Lymphocytenfunktion ist. Auch aus klinischer Sicht, und abweichend von zwei anderen Enzymdefekten beim Purinstoffwechsel (Simmonds et al. 1978) ist der APRT-Mangel nicht charakterisiert durch eine erhöhte Empfänglichkeit für wiederholte Infekte (Debray et al. 1976, van Acker et al. 1977, Simmonds et al. 1978, Barratt et al. 1979, Greenwood et al. 1980, Simmonds et al. 1980, Revejlland et al. 1979, Cartier et al. 1980; Schabel, Doppler 1980; Joost, Doppler 1981; Kuroda et al. 1980, Yamamoto 1980).

Kinetische Eigenschaften von normaler menschlicher APRT

APRT katalysiert die Synthese von AMP aus Adenin und 5-Phospho-Ribosyl-Pyrophosphat PRPP.

Die Reaktion wird gehemmt durch ihr Produkt AMP und ebenso IMP und GMP und allen drei Di- und Triphosphaten, mit Guanylaten am effektivsten (Henderson et al. 1969, Henderson et al. 1972). Geringe Konzentrationen

der letzteren stimulieren die APRT-ase-Aktivität, pH-abhängige Stimulation durch ATP kommt auch vor (Murray, Wong 1967). Die relativ unspezifische Nucleotid-Hemmung sticht ab von der HGPRT, für die AMP kein Inhibitor ist (Krenitzky et al. 1969, Krenitzky et al. 1969). Metall-Ionen und Sulfhydrylverbindungen können die APRT-Aktivität ebenso hemmen (Srivastava, Beutler 1971).

Das Enzym bindet 6-Amino-Purine (Adenin, 2- und 8-Azaadenin, 2-Fluoro-Adenin, 2,6-Diamino-Purin), 6-Mercaptopurin (6 MP) und ebenso 4-Amino-5-Imidazol Carbox-Amid (AJCA) (Arnold, Kelley 1978).

Das Enzym ist über einen weiten PH-Bereich aktiv (Thomas et al. 1973). Die Michaeliskonstante für die Reaktion von Adenin mit APRT aus menschlichen Erythrocyten ist $1,4 - 2,7 \times 10^{-6}$ M (Dean et al. 1968).

Die K_m für PRPP ist ungefähr 6×10^{-6} M (Srivastava, Beutler 1971, Dean et al. 1968). Adenin und PRPP müssen nicht gleichzeitig auf dem Enzym vorhanden sein; möglicherweise erfolgt erst die Mg-PRPP-Bindung und dann die Bindung von Adenin (Srivastava, Beutler 1971).

Genau wie HGPRT scheint das Enzym abhängig zu sein von Mg und PRPP unter Anwesenheit von divalenten Kationen (Srivastava, Beutler 1971).

Das Enzym ist weit in Körpergeweben (Rosenbloom et al. 1967) verteilt mit der höchsten spezifischen Aktivität in gekörnten Zellen mit Zellkern (Arnold, Kelley 1978). Man denkt an eine freie Verteilung im Cytoplasma (Arnold, Kelley 1978).

Menschliche APRT wurde mit einigen verschiedenen Techniken (Arnold, Kelley 1978; Cartier, Hamet 1968; Kelley et al. 1968) untersucht. Verschiedene Laboratorien berichten von einem Mittelwert der spezifischen Aktivität der APRT in Erythrocyten-Hämolysaten (dialysiert oder undialysiert) von etwa 20 - 30 nmol/mg Prot. (oder Hämoglobin) pro Stunde (Cartier, Hamet 1968; Kelley et al. 1968, Srivastava et al 1972, Delbarre et al. 1974, Johnson et al 1977, Fox et al. 1977, van Acker et al. 1977). Die meisten geben einen Wert um 24 ± 5 nmol/(mg Hb/h) an. Heterozygote bei APRT-Mangel haben im allgemeinen weniger als 50 % der normalen Aktivität; die Mehrheit weist Werte von 25 - 30 % des Normal-Mittelwertes (Fox et al. 1973, Kelley et al. 1968, Srivastava et al. 1972, Delbarre et al. 1974, Johnson et al. 1977, Fox et al. 1977, van Acker et al. 1977) auf.

Studien der APRT-Aktivität in verschiedenen menschlichen Geweben wurden allgemein unternommen, als eine Beifügung zur Erforschung der HGPRT-Aktivität

(Rosenbloom et al. 1967, Srivastava et al. 1972, Wyngaarden 1969). APRT-Aktivität ist niedriger als HGPRT-Aktivität in Erythrocyten, aber beide Aktivitäten sind höher und in derselben Reihenfolge in Leucocyten, Plättchen und Fibroblasten (Fox et al. 1973, Jerushalmy et al. 1973, Fox et al. 1977, Rivard et al. 1975, Smith et al. 1971). Die höchste Aktivität wird in der Leber gefunden, wo sie die HGPRT-Aktivität um das 3-fache übertrifft (Rosenbloom et al. 1967). Sie ist auch in einem ähnlichen Überschuß zur HGPRT im Muskel vorhanden, aber hier ist die spezifische Aktivität von beiden extrem niedrig (Rosenbloom et al. 1967). Obwohl die APRT-Aktivität im Gehirn relativ hoch ist, ist sie dennoch zehnmal geringer als die von HGPRT (Rosenbloom et al. 1967). Die Eigenschaften des normalen Enzyms in anderen Säugetierarten und Bakterienstämmen werden in zwei exzellenten Besprechungen abgehandelt (Ravio KU, Seegmiller 1970, Arnold 1978).

Die Rolle von PRPP bei der APRT-Aktivität

Eine direkte Wechselwirkung von intracellulärer PRPP und APRT-Aktivität in Erythrocyten soll bestehen (Gordon et al. 1974). Intakte Erythrocyten von Heterozygoten mit APRT-Mangel zeigen einen normalen Substratumsatz bei hohen Adenin- und Pi-Spiegeln (PRPP-erzeugende Bedingungen), indem sie eine Enzymaktivierung durch PRPP anzeigen (Dean et al. 1978). Offensichtlich stabilisiert PRPP APRT in vitro (Green et al. 1970).

Es wurde vorgeschlagen, daß die hohen APRT-Spiegel in Erythrocyten von HGPRT-Mangel-Personen (Kelley et al. 1969, Seegmiller et al. 1967, Kelley 1968) - wie sie auch in Leber und Gehirn gefunden werden (Kosenbloom et al. 1967) - vom verminderten Abbau durch die Stabilisierung mit den erhöhten PRPP-Spiegeln in vivo herrühren könnten (Greene et al. 1970, Rubin et al. 1969, Yipetal 1974). Trotz erhöhter PRPP-Spiegel ist jedoch die APRT-Aktivität in Kulturen von HGPRT-Mangel-Zellen (Kelley 1971, Wood et al. 1973, Nuki et al. 1974, Wood et al. 1973) normal. Im Gegensatz dazu waren PRPP-Spiegel und Purinsynthese normal in APRT-Mangel-Lymphocyten-Zell-Familien (Spector et al. 1978). Die

APRT-Aktivität ist ebenso erhöht bei der erblichen Orot-Acid-Urie (OPRT, ODC), aber die PRPP-Spiegel sind bei diesem Defekt normal (Simmonds et al. 1980; Fox, Kelley 1974).

Erythrocyten-APRT-Aktivität ist ebenso erhöht bei Purin-Nukleosid-Phosphorylase-Mangel (PNP) (Sahota, Simmonds 1980), ebenso wie die PRPP-Spiegel (Sahota, Simmonds 1980, Cohen et al. 1976), aber die letzteren sind normal in PNP-Mangel-Fibroblasten (Cohen et al. 1976). Diese offensichtlichen Widersprüche regen dazu an, daß andere Erklärungen gesucht werden sollten für die erhöhten APRT-Spiegel bei HGPRT und OPRT; ODC-Mangel.

Ein jüngster Bericht von Lesch-Nyhan-Familien mit teilweisem APRT und HGPRT-Mangel, aber mit normalem PRPP-Spiegel, ist ebenso widersprüchlich (Itiaba et al. 1978).

Im Gegensatz dazu war die HGPRT-Aktivität bei Homozygoten und Heterozygoten APRT-Mangel in den meisten Berichten normal (Cartier, Hamet 1974, Simmonds et al. 1976, Simmonds et al. 1976, Debray et al. 1976, van Acker et al. 1977, Barratt et al. 1979, Greenwood et al. 1980, Cartier et al. 1980, Schabel et al. 1980, Cartier et al. 1980, Fox et al. 1973, Kelley et al. 1968, Srivastava et al. 1972, Delbarre et al. 1974, Emmerson et al. 1975).

Die Rolle der APRT beim Adenin-Transport

Adenin gelangt offensichtlich schnell in die Säugerzellen, aber über den Transportmechanismus ist noch wenig bekannt. Vorschläge, daß Phosphoribosyltransferasen in der Membran (Hochstadt-Ozer, Stadtman 1971, De Bruyn, Oel 1977) beteiligt seien, wurden diskutiert (Zylka, Plagemann 1975, Cartier 1980). Ein Sättigungsprozeß (Zylka, Plagemann 1975), der einfache Diffusion der nachfolgende cytoplasmatische Phosphoribosylation hervorruft, abhängig von APRT und PRPP Verfügbarkeit, wurde kürzlich vorgeschlagen (Cartier 1980). In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wurde gezeigt, daß Adenin gegen einen Konzentrationsgradienten in Zellstämmen mit APRT-Mangel von chinesischen Hamsterfibroblasten (Witney, Taylor 1978) nicht angehäuft wird.

Physikalische Eigenschaften des normalen gereinigten Enzyms

Über beachtliche Unterschiede im Molekulargewicht von APRT aus verschiedenen Quellen wurde ursprünglich berichtet (Arnold 1978). Neueste Berichte, bei denen wirksamere

Reinigungsmethoden angewandt wurden, stimmen darin überein, daß Säugetier APRT ein Dimer von einem ungefähren Molekulargewicht von 38.200 Daltons (Holden et al. 1979) ist, das aus zwei identischen Untereinheiten mit dem Molekulargewicht von 18.000 (Holden et al. 1979) und 20.000 (Taylor, Hershey 1980) für den menschlichen Erythrocyten (Holden et al. 1979) und beziehungsweise Nagetierenzymen besteht (Taylor, Hershey 1980).

Antikörper des letzteren reagieren über Kreuz mit dem menschlichen Enzym, was an eine gemeinsame evolutionäre Vergangenheit denken läßt (Taylor, Hershey 1980). APRT kommt vornehmlich als eine einzelne elektrophoretische Art bei der Prüfung mit Polyakrylamid-Gels (Bakay et al. 1969) oder Stärke-Gels (Mowbray et al. 1972) vor, aber zwei verschieden geladene Arten, ein größerer und ein relativ kleinerer Peak wurde registriert bei der isoelektrischen Suchmethode (Fox et al. 1977).

Das mutierte Enzym

Detaillierte Studien wurden jetzt von 9 Homozygoten-Personen dieses Defektes (Yamamoto 1980, Reveillaud et al. 1979, Cartier et al. 1980, Schabel et al. 1980,

Joost, Doppler 1981, Simmonds et al. 1978, Barratt et al. 1979, Greenwood et al. 1980, Simmonds et al. 1980; Cartier, Hamet 1974, Simmonds et al. 1976, Simmonds et al. 1976, Debray et al. 1976, van Acker et al. 1977) veröffentlicht. Die zwei letzten Fälle sind noch nicht veröffentlicht worden (Yamamoto 1980).

Die APRT-Aktivität in Erythrocyten-Lysaten variierte von essentiell unauffindbar (Debray et al. 1976, Simmonds et al. 1980; Joost, Doppler 1981, Cartier et al. 1980, Schabel et al. 1980), in einigen bis extrem niedrig, schon meßbar in anderen (van Acker et al. 1977, Barratt et al. 1979). Dies hat zu dem Vorschlag geführt, daß die letzteren "partiellen" Mangelmutanten (Schabel et al. 1980) darstellen, mutmaßlich im Vergleich zum HGPRT-Mangel.

Studien mit intakten Erythrocyten von Homozygoten dieser Familien jedoch ließen unter allen Bedingungen (Dean et al. 1978) eine meßbare Nucleotidbildung vermissen, was Homozygotie für den Defekt bestätigt und daran denken läßt, daß intakte Zellen ein besserer Führer zur Enzymzuständigkeit bei angeborenen Stoffwechseldefekten sind. Interessanterweise zeigten intakte Erythrocyten bei physiologischen Spiegel von Adenin und Pi bei obligaten

Heterozygoten eine nicht von den Gesunden-Kontrollen zu unterscheidende (Dean et al. 1978) APRT-Aktivität, obwohl ihre APRT-Aktivität geringer als 50 % in lysierten Zellen war (van Acker et al. 1977, Barratt et al. 1979). Die Mehrheit der Heterozygoten haben Werte von 25 - 30 % des Normalwertes (Kelley et al. 1968, Srivastava et al. 1972, Wyngaarden 1969, Delbarre et al. 1974, Johnson et al. 1977, Fox et al. 1977, van Acker et al. 1977). Das Auffinden von Werten dieses Bereiches bei einem Erwachsenen mit 2,8DHA Lithiasis (Kuroda et al. 1980) läßt daran denken, daß - wie in einem früheren Fall - die APRT-Aktivität fälschlich auf Grund eines Faktors oder einiger anderer Faktoren anstieg. Heterozygote in diesen Familien haben auch mehr Cross-reacting protein material als Enzymaktivität. Wie oben erwähnt, ist die spezifische Aktivität in lysierten Erythrocyten bei der Mehrzahl der Heterozygoten im allgemeinen eher 25 % als die mehr üblichen 50 % der normalen Aktivität (Kelley et al. 1968, Fox et al. 1977, van Acker et al. 1977, Wyngaarden 1977, Srivastava et al. 1972, Delbarre et al. 1974, Johnson et al. 1977). Diese Erkenntnis, zusammen mit der kürzlichen Bestätigung, daß das menschliche Enzym ein Dimer von identischen Untereinheiten (Holden et al. 1979) sei, unterstützt den Streitgegen-

stand, daß Protein/Protein Wechselwirkung von 2 normalen Untereinheiten essentiell für den Ausdruck der APRT-Aktivität (Kelley et al. 1968, Fox et al. 1977, van Acker et al. 1977, Wyngaarden 1977, Srivastava et al. 1972, Delbarre et al. 1974, Johnson et al. 1977) sei. Die oben genannten Daten, zusammen mit dem weiten Bereich klinischen Ausdrucks wurden als Beweis für eine strukturelle Gen-Mutation betrachtet (Fox et al. 1977).

Studien des mutierten Enzyms bei Heterozygoten haben normale Hitzestabilität und kinetische Parameter (Radio, Seegmiller 1970, Yip et al. 1974), Endprodukthemmung, Substrataffinität und allgemein eine normale Halbwertszeit in kreisenden Erythrocyten (Fox et al. 1977) gezeigt.

Berichte von einer ungewöhnlich kurzen Halbwertszeit (Fox et al. 1977) kann man einem ungewöhnlichen Abbau der APRT im Erythrocyten-Alterungsprozeß zuschreiben (Yip et al. 1974).

Erhöhte Erythrocyten-APRT-Spiegel wurden bei Neugeborenen (Borden et al. 1974) und Patienten mit Megaloblasten-anämie (Fox et al. 1976) und Reticulocytose beobachtet, was das allgemeine Modell von erhöhter Enzymaktivität in unreifen Erythrocyten bestätigt.

Genetik

Beim Menschen sitzt das Gen, das die APRT-Synthese festlegt, offenbar auf dem langen Arm von Chromosom 16 (Tischfield, Ruddle 1974), wie durch Hybridisierungsstudien (Kusano et al. 1971) gezeigt wurde, während in der Maus im Gegensatz dazu dieses Gen Chromosom 8 (Kozak et al. 1975) zugeordnet wurde.

HGPRT-Mangel-A 9-Mäuse-Fibroblasten, die für Maus - Mensch - Hybride verwendet wurden, sind ebenso mit APRT-Mangel (Cox et al. 1974) behaftet. In menschlichen Zellen mit Trisomie 16 wurde erhöhte APRT-Aktivität gefunden (Marimo, Giarnnelli 1975).

Die Mehrheit der Homozygoten-APRT-Mangel-Patienten waren Kaukasier, aber der Defekt wurde in einer arabischen Familie (Barratt et al. 1979) gefunden und bei japanischen Verwandten (Yamamoto 1980), was irgendeinen spezifischen ethnischen Ursprung ausschließt (Kuroda et al. 1980). Ausgedehnte Studien in einer großen Verwandtschaft haben bestätigt, daß der APRT-Mangel autosomal recessiv mit einer hohen Penetranz (van Acker et al. 1980) vererbt wird, wie bereits bei

begrenzten Studien angenommen, in der unmittelbaren Verwandtschaft anderer Homozygoter (Cartier, Hamet 1974; Barrat et al. 1979, Cartier et al. 1980, Schabel et al. 1980, Joost, Doppler 1980) und früherer Studien an Heterozygoten (Fox et al. 1973, Kelley et al. 1968, Delbarre et al. 1974, Johnson et al. 1977, Emmerson et al. 1975).

Blutsverwandtschaft wurde nur bei einem Homozygoten in der Verwandtschaft gezeigt (Barratt et al. 1979).

Heterozygotie beim APRT-Mangel

Heterozygotie für APRT-Mangel wurde ursprünglich beschrieben von Kelley et al. (1968), lange vor dem Auffinden der Homozygotie für diesen Defekt. Dies war ein zufälliger Befund, während der Untersuchung des HGPRT-Mangels (Kelley et al. 1968). Fünf solcher Familien wurden ursprünglich gründlich untersucht (Fox et al. 1973, Cartier 1975, Kelley et al. 1968, Delbarre 1974, Emmerson et al. 1975).

Anfängliche Beobachtungen, die Verbindungen vermuten ließen zwischen abnormem Lipidstoffwechsel (Kelley et al. 1968), Hyperuricämie und/oder Gicht und teilweisem

APRT-Mangel (Kelley et al. 1968, Delbarre et al. 1974) wurden nicht bestätigt (Johnson et al. 1977, Fox et al. 1977, van Acker et al. 1977). Diese Parameter traten mit gleicher Häufigkeit bei Familienmitgliedern mit normaler Enzymaktivität (Johnson et al. 1977) oder in der Normalbevölkerung auf (Delbarre et al. 1974, Johnson et al. 1977, Fox et al. 1977).

Beim Menschen haben 4 Bevölkerungsstudien die Häufigkeit für die Heterozygotie des APRT-Mangels zwischen 0,4 - 1 % festgelegt (Kelley et al. 1968, Srivistava et al. 1972, Johnson et al. 1977, Fox et al. 1977). Dies ist eine relativ hohe Rate und stimmt überein mit den abnorm hohen Mutationsraten beim APRT-Ort, wie er von verschiedenen Zellstämmen (10^{-3} - 10^{-7}) berichtet wurde (Jones, Sargent 1974; Taylor et al. 1977; Renser, Mintz 1977; Tischfield et al. 1980). Eine Reversion der Mutation wurde ebenso in Kulturen der chinesischen Hamster und Mäusezellen die in Azaserinmedium ausgewählt wurden, beobachtet (Tischfield et al. 1980)

Das relativ häufige Auftreten von Heterozygotie für das APRT-Mangel-Gen beim Menschen läßt an das Auftreten von Homozygotie im Bereich von 1/100 000 oder mehr denken. Die Möglichkeit, daß Tod in utero auftreten

könnte, wird unterstützt von vier Spontanabgängen in Familie 2 (van Acker et al. 1980, van Acker et al. 1977). Noch dazu mag die potentiell tödliche Natur des Defektes, wenn sie nicht erkannt oder fehldiagnostiziert wird, wie bei 2 Homozygoten (Simmonds et al. 1980, Schabel et al. 1980, van Acker et al. 1977), sowie der asymptotische Status bei einigen Homozygoten (Cartier et al. 1980) und/oder die Schwierigkeiten der Diagnose (Simmonds et al. 1978, Cartier et al. 1980) in der Vergangenheit zu dem Mangel eines entsprechenden Wiedererkennens beigetragen haben. Zukünftige Wachsamkeit sollte demnach eine Bestimmung der tatsächlichen Häufigkeit der Homozygotie erlauben und klarstellen, ob der Defekt häufiger vorkommt, als seine früheren Beschreibungen vorschlagen.

Nephrotoxicität und Steinbildung

Die Nephrotoxicität von 2,8DHA ist seiner Unlöslichkeit bei jedem pH zuzuschreiben.

Die Löslichkeit in Wasser bei pH 6,5 ist $1,53 \pm 0,04$ mg/l (ungefähr 9×10^{-6} M) (Peck et al. 1977). Anders als

bei Harnsäure kommt im physiologischen pH-Bereich für menschlichen Urin (Cartier, Hamet 1974) kein bedeutender Anstieg der Löslichkeit vor. Jedoch scheint der menschliche Urin bei 37⁰ C ein erhöhtes Lösungsvermögen für 2,8DHA zu zeigen; in vitro ist die Löslichkeit bei pH 5 $2,68 \pm 0,84$ mg/l; bei pH 7,8 $4,97 \pm 1,49$ mg/l; 2,8 DHA bleibt in vitro im Urin bei Werten von $40,38 \pm 3,33$ mg/l 16 Stunden lang übersättigt, während in vivo Werte von einer Höhe von 96 mg/l bei Patienten beobachtet wurden, die Adenin oral verabreicht bekamen (Peck et al. 1977).

Werte bis zu 0,5 mmol/l (80 mg/l) wurden bei einem Heranwachsenden asymptomatischen Homozygoten (Simmonds et al. 1977) beobachtet, was eine Übersättigung von 2,8 DHA beim APRT-Mangel bestätigt.

Die wechselnde Fähigkeit zur Übersättigung des Urins mag so die Existenz von betroffenen und asymptomatischen Personen in 2 Familien erklären (van Acker et al. 1977, Cartier et al. 1980).

Der anscheinende Mangel von 2,8DHA-Feststellung für andere Gewebe in vivo mag in Zusammenhang stehen mit der hohen Proteinbindungsrate (Stern et al. 1980), gepaart mit der aktiven Sekretion von 2,8 DHA durch

die menschliche Niere (Ericson et al. 1980). 92 % von hochdosiertem ^{14}C markiertem 2,8DHA wurde 24 Stunden nach i.v.-Injektion wieder im Rattenurin entdeckt. Hohe Retention mit sehr hoher spezifischer Aktivität wurde nur in der Niere gefunden (Devenuto et al. 1976).

Die Nephrotoxizität von 2,8DHA wurde erstmals schon 1898 bemerkt (Minkowski 1898), als man Adenin an Tiere verfütterte. Seitdem wurde die Nephrotoxizität bei den meisten Säugetierarten gezeigt, wobei die Heftigkeit mit dem Weg und der Zeitdauer des Adeninstoffwechsels und der Tierart variierte (Cameron et al. 1977, Shields et al. 1970). Die Schwelle war verschieden, aber das Schwein vertrug die höchsten Dosen (Cameron et al. 1977). Bei allen Arten wurde etwas 2,8DHA gebildet bei Werten unter 10 mg/kg (Cameron et al. 1977, Lindblad et al. 1973, Shields et al. 1970, Klain et al. 1970).

Mit zunehmender Dosierung tauchten im Urin unlösliche gelbliche Kügelchen von 2,8DHA mit Kristallen im Tubuluslumen auf (Minkowski 1898, Lindblad et al. 1973).

Höhere Dosen und längere Perioden verursachten ausgedehnte Niederschläge nicht nur intratubulär, sondern auch interstitiell mit progredientem Nierenversagen und Tod (Lindblad et al. 1973). Nierenpathologische Studien an diesen Tieren korrespondierten eng mit den Erkenntnissen aus Fall 5 und bestätigten, daß akuter, intratubulärer Kristallniederschlag die Hauptursache für diese Nephropathie ist (Greenwood et al. 1980, Simmonds et al. 1980).

Adenin und Blutkonservierung

Viele der neueren Arbeiten auf diesem Gebiet bezogen sich auf die Suche nach potentieller Giftigkeit für Blut, dem Adenin beigegeben wurde, um dessen Konser-
venlebensdauer von 3 auf 6 Wochen (Bartlett 1977, Westman 1977) zu verlängern, nach einer allgemeinen Sitte in Schweden und im Westen der USA (Bartlett 1977, Westman 1972).

Adeninspiegel von 10 - 15 mg/kg produzieren wahrscheinlich keine 2,8DHA-Kristalle im normalen Menschen (Bartlett 1977, Westman 1972, Falk et al. 1972, De Verdier 1972, Bartlett 1972, Rothetal 1975).

Ein verhängnisvoller Fall geschah bei einem Patienten, der eine massive Dosis (95 mg/kg) bekam und daraufhin eine beeinträchtigte Nierenfunktion entwickelte (Falk et al. 1972). In der Autopsie wurden intratubulär birefringente rosettenförmige Kristalle gefunden (Falk et al 1972).

Obwohl 10-15 mg/kg (Bartlett 1977, Westman 1977) noch nicht als toxisch betrachtet wird, sollte man doch an die Möglichkeit denken, daß Toxizität vorkommen könnte bei Homozygoten und Heterozygoten für APRT-Mangel, besonders im Hinblick auf die mögliche Häufigkeit des Defektes in der Bevölkerung.

In Vitro-Toxizität von Adeninverbindungen

Unter dem Einfluß von APRT werden die Purinanaloga 2,6-Diamino-Purin (2,6 DAP), 2- und 8-Aza-Adenin (2-AA, 8-AA), 2-Fluoro-Adenin (2FA) und 6 Merkapto-Purin (6 MP) in Ribonucleotide umgeformt, die giftig für die Zelle sind (Arnold et al. 1978; Jones, Sargent 1974; Renser, Mintz 1979; Tischfield, Ruddie 1974; Taylor et al. 1977, Tischfield et al. 1980).

Fibroblasten mit normaler APRT werden deshalb in Medien, die diese Analoga enthalten, abgetötet, im Gegensatz zu APRT-Mangel-Fibroblasten, die normal wachsen, und mit heterozygoten Zellen unterschiedliche Werte zeigen (De Schepper 1980).

Arznei-Resistenz wurde auch benutzt, um Spontanmutationen am APRT-Locus auszusondern (Jones, Sargent 1974; Renser, Mintz 1979; Taylor et al. 1977, Tischfield et al. 1980).

Adenin selbst ist - in Abwesenheit von APRT - toxisch für menschliche Lymphoblasten (Hershfield et al. 1977) und andere Zellstämme (Henderson, Scott 1980):

Adenin wirkt möglicherweise inhibitorisch auf die lymphocytäre Cytolyse durch Erhöhung der S-Adenosyl-L-Homocystein-Werte (Zimmermann et al. 1980). Jedoch müssen die normalen klinischen und immunologischen

Staten von zwei homozygoten Verwandten (van Acker et al. 1977, Stevens et al 1979)(trotz 5-jähriger Allopurinoltherapie (Simmonds et al. 1980) beim jüngeren Bruder, bei dem Adenin-Accumulation vorkommen konnte) gegen eine signifikante Adenintoxizität in vivo sprechen. Wahrscheinlich sorgt eine schnelle Ausscheidung durch einen aktiven Nierensekretionsmechanismus (Ericson et al. 1980) dafür, daß die Adeninspiegel sehr niedrig bleiben. Nachfolgende Langzeitstudien werden wesentlich sein, besonders bei Homozygoten mit gestörter Nierenfunktion (Farebrother et al. 1981).

Adenin-Metabolismus im Menschen

Adenin-Metabolismus und die Purin-Regulation im Menschen

Studien mit ^{14}C -markiertem Adenin haben zu unserem Verständnis des Adenin-Metabolismus im Menschen und Tier (Stern et al. 1972, Devenuto et al. 1976, Bartlett 1977, Bartlett 1972) beigetragen. In einer Studie an Kaninchen (Westman 1972) wurde weniger als 10 % des markierten Adenins in Nucleinsäuren eingebaut,

aber ein ausgedehnter Einbau erfolgte in lösliche Nucleotide, besonders in der Niere und den kleinen Eingeweiden, wenig im Gehirn oder Skelettmuskel.

Große Mengen freien Adenins und Hypo-Xanthins wurden innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden; letztere mit derselben spezifischen Aktivität, was vermuten läßt, daß der Körperpool von Adenin normalerweise sehr klein sein muß. Eine kleine nachfolgende Menge von Isotopenelimination spiegelte den Einbau und den Umbau von Körper-Mononucleotid-pools wieder. Ähnliche Resultate wurden beim Menschen gefunden (Bartlett 1972, Bartlett 1977). Frühere Isotopenstudien haben ein identisches Muster gezeigt und auch eine Inhibition der De novo Purinsynthese durch Adenin beim Gesunden (Fox et al. 1977) und Gichtkranken (Seegmiller et al. 1968).

Diese verminderte Purinsynthese resultierte jedoch nicht in verminderter Harnsäure-Ausscheidung, was teilweise durch eine prompte Umwandlung von Adenin in Harnsäure (Seegmiller et al. 1968) erklärt wurde. Der klinische Gebrauch von Adenin beim Lesch-Nyhan-Syndrom war auf Vermutungen gestützt, die aus solchen Experimenten hervorgingen, daß Adenin eine Nucleotid-Feedback-Inhibition der Purinsynthese verursacht (Seegmiller et al. 1968).

Die Adenin-Therapie erwies sich jedoch allgemein als nicht wirksam beim Lesch-Nyhan-Syndrom (van der Zee et al. 1970, Watts et al. 1974, Beyer et al. 1975) und hat in Wirklichkeit eine 2,8DHA-Nephropathie trotz Allopurinol-Therapie (Demus et al. 1973, Ceccarelli et al. 1974) verursacht.

Andere Studien haben gezeigt, daß die Adenin-induzierte Reduktion der de Novo-Synthese nur ein vorübergehendes Phänomen war, das auf die Verminderung des verfügbaren PRPP-Pools (Marks et al. 1969) zurückzuführen war, was in Einklang steht mit anderen Daten und der allgemeinen Unwirksamkeit der Therapie (Watts et al. 1974).

Des weiteren ist eine Belastungsprobe zur Diagnose von latenter Hyperuricämie bei Oxalat-Stein-Bildnern, beruhend auf dem rapiden Katabolismus von annähernd 1 g Adenin und Guanin zu Harnsäure ein weiterer Beweis dafür, daß Adenin eher die Harnsäure-Spiegel erhöht als sie korrigiert (Schneeburger et al. 1980). Diese Verfahrensweise ist gleichermaßen gefährlich mit ihrer sehr realen Nephrotoxizitätsgefahr und man sollte auch davon abraten.

Der Ursprung von Adenin beim APRT-Mangel

Die Identifizierung von Homozygoten bei APRT-Mangel und ihre hohe Ausscheidungsrate von Adenin und dessen Oxidationsprodukte im Urin bis zu 100 mg (750 mol) pro 24 Stunden war bedeutend (van Acker et al. 1977, Barratt et al. 1979, Cartier et al. 1980). Die allgegenwärtige Verteilung des APRT-Enzyms im menschlichen Gewebe hatte lange Zeit Rätsel aufgegeben angesichts der extrem niedrigen Adeninspiegel im Blut ($1,13 \pm 0,41$ mol/l; $0,64 \pm 0,15$ mol/l, $0,07$ mol/l) (Hamet 1975, Mills et al. 1976, De Verdier et al. 1977), und beinahe unauffindbare Spiegel, oder weniger als 1,5 mg (11 mol/24 h) im Urin des normalen Menschen (Hamet 1975, Kelley, Wyngaarden 1970). Weiterhin wurden im Gegensatz zu Hypoxanthin und Guanin kein bedeutender Weg zur Bildung von Adenin aus Adenosin (oder umgekehrt) über die Purin-Nucleosid-Phosphorylase PNP im Säugetier (Snyder, Henderson 1973, Zimmermann et al. 1971, Dean et al. 1978) gezeigt, wie sicher nachgewiesen in Bakterien und anderen Zellen (Hamet et al. 1980).

Die hohe Aktivität von APRT in normalen Zellen machte es jedoch schwierig, diesen Punkt zu studieren.

Studien an intakten Zellen von APRT-Mangel-Homozygoten (die eine effektive Adenin-Falle bildeten) waren dennoch äußerst nützlich und haben die Bedeutungslosigkeit dieses Stoffwechselweges in jeglicher Richtung für den Menschen bekräftigt (Dean et al. 1978). Geringe Aktivität von Adenosin-Phosphorylase wurde in einer Studie in Erythrocyten-Lysaten von APRT-Mangel-Patienten gezeigt (Cartier et al. 1980). Es waren hohe unphysiologische Substrat-Spiegel notwendig, und es ist unwahrscheinlich, daß sie in vivo von Bedeutung ist (Cartier et al. 1980, Zimmermann et al. 1971).

Die ursprüngliche Beschreibung von Adenin (und Spuren von 2,8-DHA) Ausscheidung bei Adenosin-Desaminase (ADA) Mangel (Mills et al. 1976) ließ in vivo an eine Bedeutung für diesen Weg denken.

In der Folge wurde gezeigt, daß das Adenin in Wirklichkeit Des-Oxi-Adenosin war, das in den verwendeten Kationen-Systemen (Simmonds et al. 1978) zerlegt wurde. Studien mit intakten ADA-Mangel-Erythrocyten konnten ebenso keine bedeutende PNP-Aktivität mit Adenosin oder Adenin als Substrat nachweisen (Sahota et al. 1980).

Diatetische Quellen von Adenin

Der Ursprung von Adenin-Verbindungen, die bei APRT-Mangel ausgeschieden wurden, waren also der Gegenstand von beachtlichem Interesse. Detaillierte Studien über die Wirkung von purin-armer Kost auf die Urinausscheidungswerte zeigten nur eine geringe Reduktion der gesamten Adenin-Metaboliten (Simmonds et al. 1977, 1980) im Urin, was an einen endogenen Ursprung für die meisten der ausgeschiedenen Adeninverbindungen denken läßt. Nichtsdestoweniger kann Diät ein bedeutender Auslösefaktor in der ernstesten klinischen Ausdrucksform des Defektes ein, wie bewiesen worden war durch das akute Nierenversagen und die permanente Nierenschädigung eines Kindes (Greenwood et al. 1980, Simmonds 1979, Farebrother et al. 1981), das eine sehr an Adeninverbindungen (Clifford, Story 1975) reiche Nahrung zu sich nahm.

Poly-Amin-Stoffwechselweg (Jänne et al. 1978) und endogenes Adenin

Der Poly-Amin-Stoffwechsel (Jänne et al. 1978), bei dem Adenin ein Stoffwechselnebenprodukt ist,

scheint jetzt die wahrscheinlichste Quelle für endogenes Adenin beim Menschen darzustellen (Simmonds 1979).

Jüngste Studien haben die *in vitro* Produktion von Adenin aus 5-Methyl-Thio-Adenosin durch die Wirkung von 5-Methyl-Thio-Adenosin-Phosphorylase (MTAP) gezeigt.

Das Enzym, das unbedingt die Anwesenheit von Phosphat (Pegg, Williams-Ashman 1969) braucht, katalysiert den letzten Schritt dieses Stoffwechselweges und wurde in verschiedenen Säugetiergeweben gefunden (Ferro et al. 1979) einschließlich der Lymphocyten (Ferro et al. 1979).

Das Erythrocyten-Enzym hat eine spezifische Aktivität im Bereich von 6 - 10 nmol/mg Hb h (Sahota, Simmonds 1980). So erscheint die *in vivo* Produktion von Adenin über diesen Weg am wahrscheinlichsten; das Ausmaß muß noch bestimmt werden.

Der Polyaminstoffwechselweg ist aktiv an der Gewebeteilung oder Wiederherstellung (Jänne et al. 1978) beteiligt und man erwägt, daß der von Homozygoten ausgeschiedene Adeninmetabolitenspiegel übereinstimmend mit der normalen Aktivität dieses Stoffwechselweges sei (Kreddich 1980).

Detaillierte Studien über 5 Jahre hinweg an zwei Homozygoten haben eine bemerkenswerte Konstanz in der täglichen Ausscheidung von Adeninmetaboliten als prozentualen Anteil der totalen täglichen Purinausscheidung gezeigt (20 - 30 %). Beide neigen dazu, der Zunahme des Körpergewichtes zu folgen, was übereinstimmen würde mit dem Polyamin-Stoffwechselweg als einer endogenen Quelle des zellulären Adenins (Simmonds et al. 1980).

Diagnose von 2,8DHA-Lithiasis

2,8DHA ist ein Analog der Harnsäure und in chemischen Routinetesten (Cartier, Hamet 1974, Simmonds et al. 1976, 1978, Simmonds 1979) nicht unterscheidbar, weil es mol für mol als Harnsäure in colorimetrischen Analysen (Phosphomolybdat und Murexid-Probe) reagiert.

Die beiden Bestandteile werden ebenso nicht erkannt, wenn nur das alkalische UV-Spektrum (Cartier, Hamet 1974) geprüft wird, oder wenn Steinmaterial durch thermogravimetrische Analyse (Simmonds 1979) untersucht wird.

Beide Steine sind radioluzent (Debray et al. 1976, van Acker et al. 1977).

Diese Faktoren sind verantwortlich gewesen für die früheren und häufigen Fehldiagnosen der Steine als fälschlicherweise angenommene "Harnsäure-Steine" (Simmonds 1978, van Acker, Simmonds 1980, Simmonds 1979, Simmonds 1979).

Einfache Fingerzeige zur korrekten Steinidentifizierung schließen das makroskopische Erscheinungsbild der Steine ein: 2,8DHA-Steine sind weißlich bis blaßgrau, rauh, bröckelig und zerbrechen leicht (Cartier, Hamet 1974) im Gegensatz zu Harnsäure-Steinen, die im allgemeinen gelblich, glatt, hart und schwer zerbrechlich sind (Simmonds 1979, Simmonds 1979).

2,8DHA ist widerstandsfähig gegen Uricase und wird ebenso abgesondert in der Säure, jedoch nicht die alkalische Fraktion von Techniken, die "wet chemistry" anwenden (Simmonds 1979).

Eine letzte Bestätigung erhält man aus dem UV-Spektrum in Säure und Lauge, Infrarot, Massenspektrometrie und Röntgen-Kristallographie (Cartier, Hamet 1974, Schabel et al. 1980, Simmonds et al. 1976; Joost, Doppler 1981, Reveillaud et al. 1979, Reveillaud et al. 1979).

Die Diagnose von Harnsäure-Steinen sollte immer verdächtig sein, besonders bei Kindern, die sonst normal sind.

Die Steine bestehen im allgemeinen zu 90 -98 % aus 2,8DHA, der Rest ist hauptsächlich Harnsäure (Cartier, Hamet 1974, Simmonds et al. 1976)

Diagnose von asymptomatischen Menschen

Homozygote für diesen Defekt, besonders asymptomatische Menschen, können ebenso durch Adeninbestandteile, die im Urin (Simmonds et al. 1976, Simmonds et al. 1977) ausgeschieden werden, erkannt werden. Eine neue Technik, die Isotachophorese (Simmonds et al. 1978, Simmonds et al. 1978) wird in dieser Hinsicht der HPLC überlegen sein. Co-elutionsprobleme mit methylierten Xanthinderivaten führen zu einem falschen Adeninpeak, wenn man die HPLC bei Personen benutzt, die keine koffeinfreie Diät hatten (Simmonds 1979, Simmonds et al. 1980).

Die Bestimmung der APRT-Aktivität in Erythrocytenlysaten identifiziert sowohl Homozygote als auch Heterozygote für APRT-Mangel; die letztere kann

durch keine andere Methode entdeckt werden.
Es sollte noch einmal betont werden, daß falsche und beinahe normale Ergebnisse erhalten werden (wie Fall 5), wenn die klinischen Bedingungen eine Bluttransfusion notwendig gemacht haben (Greenwood et al. 1980, Simmonds et al. 1980).

Behandlung und Prognose

Diät:

Bei allen Homozygoten, besonders solchen mit Urolithiasis, ist eine purinarmer Kost (van Acker et al 1977) angebracht, da Adenin aus der Nahrung zu einer Verschlimmerung der klinischen Manifestation beitragen kann.

Das Kind (Greenwood et al. 1980), das mit akutem Nierenversagen imponierte, war aus einer Kommune, die viel Linsen und andere Getreidearten und Gemüseextrakte verzehrte, alles Nahrungsmittel mit bekanntlich hohem Gehalt an Adenin (Cliffort, Story 1975).

Therapie:

2,8DHA-Bildung kann durch Allopurinol kontrolliert werden, aber etwas 8-HA wird immer noch ausgeschieden

(van Acker et al. 1977).

Allopurinol-Therapie hat den Gesamtspiegel der Adeninbestandteile, die von Homozygoten ausgeschieden werden (immer noch 20 - 30 % der Total-Purin-Exkretion) (Simmonds et al. 1980), nicht reduziert, aber die Proportion wiederhergestellt, so daß Adenin die größere Urinkomponente wird (van Acker et al. 1977, Barrat et al. 1979, Cartier et al. 1980, Simmonds et al. 1977). Eine Studie zeigte auch, daß Allopurinol nicht wirksam war bei der Reduktion der Absorption von Nahrungspurinen bei Homozygoten, im Gegensatz zu seinem offensichtlich heilsamen Effekt in dieser Hinsicht bei Kontrollen (Simmonds et al. 1977, Simmonds et al. 1980). Dies läßt eine purinarmer Diät immer notwendigerweise bei APRT-Mangel angezeigt erscheinen.

Die offensichtlich mangelhafte Allopurinolwirkung auf die gesamte Oxypurin-Ausscheidung (Xanthin plus Hypoxanthin plus Harnsäure) bei purinarmer oder purinreicher Kost (Simmonds et al. 1977, Simmonds et al. 1980) wurde in einer anderen Studie (Cartier et al. 1980) untersucht. Jedoch wurden Xanthin und Hypoxanthin im Urin unglücklicherweise in letzterer Studie nicht gemessen (Cartier et al. 1980).

Hohe Flüssigkeitszufuhr wird unterstützt und der Gebrauch von Allopurinol ohne Alkali (Debray et al. 1976, van Acker et al. 1977, Simmonds et al. 1978, Barrat et al. 1979; Joost, Doppler 1981; van Acker, Simmonds 1980) ist angezeigt. Die Löslichkeit von 2,8DHA wird im physiologischen pH-Bereich (Debray et al. 1976, Cartier 1980) nicht verändert und drei verschiedene Untersuchungen haben vorgeschlagen, daß sein Gebrauch sogar kontraindiziert (van Acker et al. 1977, Barrat et al. 1979; Joost, Doppler 1981) sein kann.

Allopurinol mit 10 mg/kg Tag hat 2,8DHA aus dem Urin in den meisten Fällen eliminiert.

Es wurde bei einem Kind mit permanenter (Greenwood et al 1980) Nierenschädigung auf 5 mg/kg Tag gesenkt wegen der gut dokumentierten Retention von Oxipurinol (dem aktiven Metabiliten von Allopurinol) bei Nierenversagen (Elion et al. 1980) mit der Gefahr der Knochenmarksunterdrückung (Shapiro 1974), wo mögliche Plasma-Oxipurinol-Spiegel überwacht werden sollten und die Dosis entsprechend angepaßt werden wollte. Ein wachsender Blick sollte auf alle hämatologischen Parameter geworfen werden.

Prognose:

Die letzte Prognose hängt klar von der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose ab (van Acker, Simmonds 1980). Die Bedeutung von früher Diagnose und Behandlung sollte betont werden.

Der Langzeiteffekt von Xanthinoxidase-Hemmung mit seinem begleitenden Potential, die kreisenden Adeninspiegel zu erhöhen, besonders wo die Nierenfunktion beeinträchtigt ist, bleibt zu bestimmen.

Präparation von Hämolysat

10 ml heparinisiertes Blut wurden mit 600 x g 10 Min. lang bei 4 ° C zentrifugiert. Nach Entfernung des Plasmas und des Buffy Coats wurden die Erythrocyten zweimal mit kalter 0,9 % - Na-Cl-Lösung gewaschen, durch Einfrieren und Auftauen lysiert und 2 Stunden bei + 4 ° C gegen 10 mM Tris-Cl-Puffer pH 7,4 dialysiert.

Enzymbestimmung

Zur Bestimmung der Aktivität der APRTase enthielt das Incubationsgemisch 50 mM Tris-Cl-Puffer pH 7,4 5 mM Mg C/2 1 mM Mg PRPP 8-¹⁴C-Adenin, sowie

Enzymprotein in einem Endvolumen von 100 μ l. Das Reaktionsgemisch wurde bei 37 ° C 20 Min. lang inkubiert; die Reaktion wurde mit EDTA (2 μ mol) gestoppt. 20 μ l des Reaktionsgemisches wurden in Gegenwart von Carrier-Mononucleotid AMP auf ein Whatmann Nr. 3 MM Chromatographiepapier aufgetragen und das Mononucleotid von der entsprechenden Base mittels Hochspannungselektrophorese in 50 mM Natriumboratlösung pH 8,5 getrennt.

Die Mononucleotidflecken wurden mittels UV-Licht sichtbar gemacht und ausgeschnitten.

Die Radioaktivitätsmessung erfolgte in einem Packard Tri-Carb-Flüssigkeitsscintillationszähler.

Die Eiweißbestimmung erfolgte nach der Methode von Lowry.

Beschreibung des Patientengutes

Es handelte sich um Patienten der Poliklinik, Pettenkoferstraße, die sich morgens zwischen etwa 9.00 - 12.00 Uhr dort in der Blutabnahme-stelle einfanden.

Üblicherweise werden Patienten aus den verschiedensten Abteilungen zu den verschiedenartigsten Blutuntersuchungen dorthin beordert.

So stammt ein Teil der Patienten aus dem täglichen Ambulanzbetrieb, der Chirurgischen Ambulanz, den Stoffwechselambulanzen Allgemein, Fett, Gicht, Rheuma, Diabetes, aus den verschiedenen Kabinen, aus dem Patientengut des Personalarztes, aus Überweisungen anderer Kliniken - z.B. Augenklinik, Nerven-klinik - usw. .

Die Patientenauswahl war völlig dem Zufall überlassen. Bezüglich des Geschlechtes wurde nur auf eine ungefähr gleichgroße Anzahl von Frauen und Männern geachtet, um gegebenenfalls geschlechts-bezogene Vergleiche anstellen zu können. Ebenso wurde keine gezielte Auswahl bezüglich des Alters getroffen.

Der Gesundheitszustand der Patienten kann alle möglichen Abstufungen betreffen, d.h. von schwer krank über krank, genesend und gesund.

Auswertung

Es wurden insgesamt 524 APRT-Bestimmungen durchgeführt.

Davon waren 276 Frauen und 248 Männer. Der Mittelwert stellte sich bei 28,94 ein.

Der Mittelwert bei den Frauen betrug 29,1,

der Mittelwert bei den Männern betrug 28,7.

Die untere 2 S Grenze bei allen lag bei 17,64,

die obere 2 S Grenze bei allen lag bei 40,32.

Bei den Frauen betrug die untere 2 S Grenze 18,7,

die obere 2 S Grenze 39,5.

Bei den Männern betrug die untere 2 S Grenze 16,1,

die obere 2 S Grenze 41,3.

die Varianz nahm einen Wert von 32,18 beim Gesamtkollektiv an, die SD betrug 5,67, die SEM 0,25, die

Sum of Square 45 60 59

Sum of x 15 15 7.

Die graphische Darstellung des Gesamtkollektives zeigte Glockenform → Normalverteilung. Bei Verfeinerung der graphischen Darstellung durch erweiterte Klasseneinteilung zeigte sich eine gewisse 2-Gipfeligkeit, die nach Auftrennung des Kollektivs und Einzeldarstellung der Geschlechter beim männlichen Geschlecht (siehe Johnson) wieder in Erscheinung trat. Die Darstellung

des weiblichen Geschlechtes zeigte mehr Regelmäßigkeit der Glockenform.

Außerhalb der 2 S Grenzen des Gesamtkollektives befanden sich 20 Personen.

4 Personen - davon 1 männlich und 3 weiblich - befanden sich unter der 2 S Grenze,

16 Personen - davon 9 männlich und 7 weiblich - befanden sich über der 2 S Grenze.

Der Bereich um den Mittelwert nach oben und nach unten um den 2 S Bereich erweitert, wird als Normalbereich angesehen.

Legt man den errechneten Mittelwert 28,94 von allen Versuchspersonen zugrunde, dann liegt der Patient mit der niedrigsten APRT-Aktivität (7,58) bei 26,19 %, die anderen 3 Patientinnen mit den nächstniedrigen 14,22/16,54/17,05 APRT-Aktivitäten

bei 49,13 %

57,15 %

58,91 %.

Somit handelt es sich gemäß Definition bei dem Patienten sicher um einen Heterozygoten, bei den 3 Patientinnen gemäß Definition, d.h. außerhalb der 2 S Grenze ebenso um Heterozygote, jedoch abweichend von anderen Autoren höher als 42 %.

Die absolute Häufigkeit für Heterozygote betrug also 4, die relative Häufigkeit $4/524 = 0,0076335$, die prozentuale Häufigkeit 0,76.

Ein Homozygoter APRT-ase-Mangel-Patient konnte in diesem Kollektiv nicht gefunden werden.

Fallbeschreibung

Fall 1:

403 - Geschlecht: männlich, geboren am 24.3.43,

Alter 37, Größe 170 cm, Gewicht 70 kg,

RR 140/85, Puls 80;

Beruf: Student med./Jurist, ledig, APRT-Aktivität 7,58.

Herr F. nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Medikamente ein, lediglich einige Zeit vorher Antihistaminika bei Heuschnupfen. Kinderkrankheiten hatte er die üblichen.

1960 und 1967 hatte er eine Gelbsucht.

Der Vater verstarb mit 50 Jahren an einer Hepatitis, die Mutter 62 Jahre. Herr F. hat keine Geschwister.

Der Überweisungsgrund an die Klinik war ein bohnen- großer, indolenter, weicher, verschieblicher LK auf der linken Halsseite mit Zunahmetendenz. Seit Jahren

schon hatten nach einem grippalen Infekt und einer linksseitigen MNH-Eiterung Schwellungen der Hals-LK, die zeitweise druckdolent waren, und der axillären LK bestanden. Nach der sonographischen Untersuchung besteht der Verdacht auf ein kleines Gallenblasenkonkrement.

Eine zusätzlich festgestellte Hypercholesterinämie wurde hier zum erstenmal diagnostiziert und war - nach Aussagen des Patienten - bei vorangegangenen Untersuchungen in anderen Labors nicht aufgefallen.

Der Hb lag mit 16,4 im oberen Grenzbereich.

Der Urin pH 6, Kreatinin 0,8, Fe bei 102, Cholesterin bei 293, GPT 26.

Fall 2:

158 - Geschlecht: weiblich, geboren am 24.1.29,

Alter 51, Größe , Gewicht 51 kg,

RR 170/90, Puls 84

Beruf: Hausfrau, verheiratet, APRT-Aktivität 14,22.

Frau H. nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Medikamente ein. Der Tabakkonsum beträgt 20 Zigaretten/die.

Frau H. leidet an Lichen ruber und einem infiltrativen Augenprozeß. Der Überweisungsgrund an die Klinik war die Feststellung der OP-Fähigkeit.

Außer einem grenzwertigen Blutdruck waren alle klinischen Befunde normal.

Der Hb war 17,2, Erythrocyten 5,01, Urin pH 6, Kreatinin 0,8.

Fall 3:

81 - Geschlecht: weiblich, geboren am 3.12.50,
Alter 28, Größe 150 cm, Gewicht 53 kg,
RR 105/65, Puls

Beruf: ZA-Helferin, APRT-Aktivität 16,5.

Frau R. nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Medikamente ein. Sie leidet an einer Pigmentstörung.

Die anderen Untersuchungen waren ohne Befund.

Der Hb lag mit 13,2 etwas unter der Norm, der Urin pH bei 6, Kreatinin bei 0,8.

Fall 4:

298 - Geschlecht: weiblich, geboren am 11.8.20,

Alter 60, Größe 160 cm, Gewicht 94 kg,

RR 175/125, Puls 100

Beruf: Rentnerin, APRT-Aktivität 17,1.

Frau J. nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung das Medikament Esimil zur Behandlung ihres Bluthochdruckes ein.

Sie leidet außerdem an Varikosis bds., Myokardinsuffizienz, Cholelithiasis, Fettleber, Adipositas, Retinopathie.

Hb 15,1, Urin pH 6, Kreatinin 1,0, GGT 22 etwas erhöht, ebenso BSG 30/62.

Der Grund der Überweisung war die Feststellung der UP-Fähigkeit.

Zusammenfassung der Fälle unter der 2 S Grenze

Beim Vergleich der 4 Patienten ergaben sich keine Besonderheiten oder auffällige Gemeinsamkeiten, außer daß 2 Patienten 403/298 eine Cholelithiasis bzw. Lebererkrankungen haben oder hatten und ein bis zwei

Leberwerte 403/298 leicht außerhalb der Norm lagen. Zwei Patienten litten an einer Retinopathie 298 und einem infiltrativen Augenprozeß 158, eine Patientin an einem Lichen ruber 158 und eine Patientin an einer Pigmentstörung 81, ein Patient an einer Hypercholesterinämie 403, bei zwei Patienten war der Hb etwas erhöht 403, bei einem etwas erniedrigt 81, bei einem anderen die BKS 298. Der Urin pH war bei allen Patienten 6.

Kein Patient nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Medikament ein, von dem bekannt ist, daß es die APRT-Aktivität beeinflussen könnte.

Es bleiben demnach keine gemeinsamen Kriterien zurück, die Anlaß zu einer bestimmten Vermutung geben könnten oder für die nicht eine normale bzw. altersbedingte Erklärung möglich wäre, oder von denen bekannt ist, daß sie nicht mit dem APRT-ase-Mangel in Zusammenhang stehen, d.h. einen gesonderten Erbgang haben.

Interessant bleibt die prozentuale Verteilung, d.h. der niedrigste APRT-ase-Wert 26,19 % des gefundenen Mittelwertes, die anderen 49,13 %, 57,15 %, 58,91 %, während andere Autoren Werte zwischen 25 und 42 % (Fox et al.) bzw. 50 % angeben.

Der erste Wert entspräche also ~ 25 %, der zweite Wert ~ 50 %, der dritte und vierte Wert ~ 60 %.

Im Falle der 60 % mußten weitere ausgedehnte bzw. Familienuntersuchungen klären, ob hier Spontanmutationen oder Probleme der Penetranz berührt werden.

Kommen wir nun zu den Fällen, die am weitesten außerhalb der oberen 2 S Grenze liegen.

Fall 5:

339 - Geschlecht: männlich, geboren an 21.3.21,
Alter 59, Größe 160 cm, Gewicht 77,9 kg,
RR 130/70, Puls 80

Beruf: Amtsrat, APRT-Aktivität 61,7.

Herr B. nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung folgende Medikamente ein: Lanicor, Isoket retard.

1980 hatte er an der rechten Niere eine Nephrolithiasis. Bei der Untersuchung war der Leberrand druckschmerzhaft; ferner hatte Herr B. eine Cardiomyopathie (ungeklärter Ursache), eine coronare Herzerkrankung, eine Spondylosis deformans der Brustwirbelsäule.

Der Hb war 15,9, Erythrocyten 5,63, Kreatinin 1,1 GPT 26 ↑ (leicht zu hoch).

Der Grund für die Vorstellung in der Klinik, der noch am selben Tag zu einer stationären Einweisung führte, waren Atemnotanfälle und linkspräcordial ziehende Schmerzen.

Nachdem die hohe APRT-Aktivität bei Herrn B. festgestellt war, wurde sofort aus derselben Blutprobe eine erneute Aktivitätsprobe gemacht, die ~ 6 Punkte unter der ersten lag, was durch die Reaktionsschwankungen und das erneute Auftauen und Einfrieren des Hämolysates zu erklären wäre. Eine Verlaufskontrolle der APRT-Aktivität und des sich bessernden Gesundheitszustandes von Herrn B. waren mit Rücksicht auf den geschwächten Zustand des Patienten nicht möglich, so daß erst drei Wochen später von frischem Blut eine erneute Aktivitätsbestimmung vorgenommen werden konnte, die mit 43,4 zwar noch hoch, aber im Vergleich zum Ausgangswert deutlich gesunken war.

Fall 6:

474 - Geschlecht: männlich, geboren am 18.10.14,

Alter 66, Größe 175 cm, Gewicht 75 kg,

RR 140/40, Puls 76

Beruf: Rentner, APRT-Aktivität 55,7.

Medikamente: Lexotani

Herr G. leidet seit 1977 an rezidivierender Ausscheidung von Uratnierengrieß. Die Leber weist einen diffusen Parenchymschaden auf. Gallenblasenkonkremente wurden festgestellt. Eine Polycythämia vera wurde 1973 dia-

gnostiziert und eine Varicosis, ebenso eine Kontrastmittelallergie und Allopurinolallergie, eine chronische Bronchitis, die Milz ist tastbar und ein Gewichtsverlust trat ein.

Der Überweisungsgrund an die Klinik war ein Pruritus sine materia.

Folgende Laborwerte lagen nicht im Normbereich:

Hb 15,3, Erythrocyten 6,46, Hb_c 23,6, HKT 47,5, MCV 66, Reticulo 20⁰/00, Leuco 13100, Anisocytose Thrombo 362000, Urin pH 5, Spuren von Eiweiß, Sed-Erythrocyten 15 - 20, Leuco 8 - 12, Kreatinin 1,7, Harnstoff N 21, Harnsäure 7,5, Eisen 21, Eisenbindungskapazität (334), Kalium 5,2, LDH 370.

Fall 7:

370 - Geschlecht: männlich, geboren am 22.6.52, Alter 28, Größe 184 cm, Gewicht 88,4 kg, RR 150/70, Puls 136

Beruf: Mechaniker, APRT-Aktivität 50,95.

Medikamente, die zur Zeit der Blutabnahme eingenommen wurden: Dociton, Novalgin.

Herr L. litt an einem beträchtlichen Gewichtsverlust

(20 kg in zwei Monaten) und einer Hyperthyreose,
Va. Harnwegsinfekt.

Kreatinin 0,7, T₄ 39,6, Hb 15, Erythrocyten 6,25,
Hb E 24,0, Elphor Alb 56,9, α_1 5,2, LAP 49, GGT 61[↑],
BSG 23/55, reaktives Protein deutlich positiv, Schild-
drüsenantikörper positiv.

Der Überweisungsgrund an die Klinik war die Abklärung
und Therapie einer Hyperthyreose.

Fall 8:

408 - Geschlecht: männlich, geboren am 14.4.39,
Alter 41, Größe 165 cm, Gewicht 76,5 kg,
RR 130/80, Puls 80

Beruf: Arbeiter, APRT-Aktivität 49,42

Medikamente: Ferro 66.

Herr B. litt an einer Leberzirrhose, einer Hyper-
chromen Anämie, einer Achlorhydrie, Eisenmangel,
Vit. B 12-Mangel, Alkohol abus. Hodenatrophie,
Adipositas, Epistaxis 10 Tage vor Blutabnahme.

Hb 8,9, Erythrocyten 2,56, Reticulo (39), Kreatinin
(0,7), Fe 49, Alk. Phos 339, LAP 48, GGT 356, CHE 1,9,
LDH (184), Schillingtest pathologisch 4 %.

Aufnahmegrund in der Klinik war die Abklärung einer Anämie, die in der HNO-Ambulanz im Hause aufgefallen war, nachdem eine heftige Epistaxis aufgetreten war.

Fall 9:

347 - Geschlecht: weiblich, geboren am 14.7.24,

Alter 56, Größe 163 cm, Gewicht 66,5 kg,

RR 190/90, Puls 64

APRT-Aktivität 47,81.

Medikamente: Isoket Retard, Lasix, Lanitop, Insulin.

Frau B. leidet an Diabetes mellitus mit Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie, Hypertonie, obliterierende Angiopathie, kompensierter Herzinsuffizienz bei koronarer Herzerkrankung, Oligo arthritits unklarer Genese und einem postthrombotischen Syndrom.

Hb 12,8, Kreatinin 4,8, Harnstoff N 41, LDH 259,

CPK (140) HbDH (213), BSG 82/121.

Aufnahmegrund in der Klinik war eine Erhöhung der HbDH, die bei einer Konsiliaruntersuchung für die Augenklinik der Universität aufgefallen war, wo die Patientin wegen einer Visusverschlechterung stationär untergebracht war.

Fall 10:

165 - Geschlecht: weiblich, geboren am 20.03.43,
Alter 37

Beruf: Wäscherin, APRT-Aktivität 44,26

Weitere Angaben waren trotz Bemühung nicht erhältlich.

Fall 11:

343 - Geschlecht: weiblich, geboren am 30.05.59,
Alter 21, Größe 170 cm, Gewicht 62 kg,
RR 115/75, Puls 70

Beruf: Praktikantin, APRT-Aktivität 44,25.

Vor der Untersuchung wurden keine Medikamente eingenommen.

Fräulein W. Litt an diffuser Alopezie und Struma diffusa Grad I - II.

Hb 16,2, Erythrocyten 5,45, Hb_E 29,7, Urin pH 5,
Kreatinin 0,7, Ges. Eiw. 8,2 4,5 12,5
Fe 137

Der Überweisungsgrund an die Klinik war die diffuse Alopezie.

Fall 12:

325 - Geschlecht: weiblich, geboren am 21.1.47,

Alter 33, Größe 160 cm, Gewicht 58 kg,

RR 120/75, Puls 64

Beruf: Hausfrau, APRT-Aktivität 43,42

Medikamente: Mikrogynon

Frau J. hatte eine seronegative PCP. Sie litt unter Gelenkschmerzen und an einer Blutungsanämie bei Endometriose.

Hb 12,1, Erythrocyten 4,67, Retikulo 6, Urin pH 5, Kreatinin 1,0, Fe 34, BSG 31/57

Der Grund für die Überweisung an die Klinik waren Gelenkschmerzen.

Fall 13:

361 - Geschlecht: männlich, geboren am 6.4.37,

Alter 43

RR 140/100, Puls 106

Beruf: Kranfahrer, APRT-Aktivität 43,03

Vor der Untersuchung wurden keine Medikamente eingenommen.

Herr S. litt an einem Sudek, Vorhandprellung und Epistaxis und Platzwunde an der Unterlippe.

Hb 16,3, Erythrocyten 4,85, Hb_E 33,6 HKT 45,5, MCV 93, Leuco 17200.

Herr S. erlitt die Vorhandprellung bei einem Unfall am 12.5., d.h. 15 Tage vor der Blutabnahme. Bereits am 5.4. hatte Herr S. einen Unfall mit Epistaxis und einer Platzwunde an der Unterlippe, d.h. ~ 52 Tage vor der Blutabnahme.

Fall 14:

342 - Geschlecht: weiblich, geboren am 27.5.65,
Alter 15, Größe 168 cm, Gewicht 54 kg,
RR 116/70, Puls

Beruf: Schülerin, APRT-Aktivität 43,37

Medikamente: Amoxillin, Solu-Decortin, Primositon, Fluocortolon, Kompensan, Ultralan, Buscopan, Cebion, Calcium.

Fräulein B. hat ein pathologisches EKG, eine Eisenmangel-Anämie, eine Thrombocytopenie und eine Thrombopenie, häufige Epistaxis, eine Zitrusallergie, M. Werlhof, wahrscheinlich nach Röteln, Purpura, Zahnfleischbluten.

Der Überweisungsgrund an die Klinik war 1979 ein zwei- bis dreiminütiger Hautkontakt an der Hand mit Raketentreibstoff.

Da von Fräulein B. mehrere Akten in Umlauf sind, gelang es leider nicht, die Akte mit den Werten des Blutabnahmetages zu bekommen, so daß keine Laborwerte von diesem Tage vorweisbar sind.

Fall 15:

338 - Geschlecht: weiblich, geboren am 6.12.11,

Alter 59, Größe 163 cm, Gewicht 66 kg,

RR 150/95, Puls

Beruf: Rentnerin, APRT-Aktivität 41,8

Medikamente: Lasix, Lanitop, Antibiotica, Recavan, Allopurinol 300, L-Thyroxin 100, Moduretik, Colfarit, Ozothin.

Frau B. leidet an diabetischer Nephropathie, Fettleber, Linksherzinsuffizienz, coronarer Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Hypertonie, Psoriasis, Hyperurikämie.

Hb 16,3, Urin pH 5, Kreatinin 0,9, Harnsäure 7,7, Cholesterin 218, Triglyzeride 255, GPT 33↑, GGT 56↑, BSG 6/20.

Der Überweisungsgrund an die Klinik war Atemnot im Liegen nach Absetzen der Dauertherapie in der Dermatologischen Klinik, wo der stationäre Aufenthalt wegen Psoriasis erforderlich war.

Fall 16:

183 - Geschlecht: weiblich, geboren am 28.4.09,
Alter 71, Größe 145 cm, Gewicht 54,6 kg,
RR 155/105, Puls 72

Beruf: Rentnerin, APRT-Aktivität 41,74

Medikamente: Lanitop, Insulin, Adelphan, Catapressan,
Hygroton mite.

Frau B. leidet an einer diabetischen Nephropathie, Fettleber, Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, Cholelithiasis, Varicosis, Diabetes mellitus, Polyneuropathie, Hypertonie.

Laborwerte waren leider nicht aufzufinden. Nur ein Arztbrief auf der Station war greifbar, aus dem auch die Angaben stammen.

Der Überweisungsgrund an die Klinik war der rasch progrediente Anstieg der harnpflichtigen Substanzen bei bekannter diabetischer Nephropathie.

Fall 17:

373 - Geschlecht: männlich, geboren am 19.7.18,
Alter 62, Größe 170 cm, Gewicht 78 kg,
RR 150/90, Puls 78

Beruf: Krankenpfleger, APRT-Aktivität 41,01

Über Medikamenteneinnahme vor der Blutabnahme ist nichts bekannt.

Herr O. hatte einen Faßthorax, ein chronisches Prostataleiden, ein Ca. linsengroß V.a. MBL linke Wange.

Hb 16,3, Urin pH 6, Kreatinin 0,9, Harnstoff 21.

Der Überweisungsgrund zum Personalarzt war vermutlich eine Routineuntersuchung.

Fall 18:

359 - Geschlecht: männlich, geboren am 28.10.09,
Alter 71, Größe 165 cm, Gewicht 77,5 kg,
RR 35/75, Puls 76

Beruf: Rentner, APRT-Aktivität 40,89

Über Medikamenteneinnahme vor der Blutabnahme ist nichts bekannt.

Herr E. leidet an einer Hyperkeratose im Rückenbereich, Rubeosis faciei, Varicosis bd. Unterschenkel, Fettleber, Iritis RA, Spondylosis def. der BWS.

Hb 16,1, Erythrocyten 5,27, Hb_E 30,5, Urin pH 5,
Harnsäure 6,9 ↑, BSG 8/22.

Der Überweisungsgrund an die Klinik war eine
Iritis RA.

Fall 19:

402 - Geschlecht: männlich, geboren am 10.8.39,
Alter 41, Größe 172 cm, Gewicht 63 kg,
RR 120/80, Puls 68

Beruf: Zimmermann

Über Medikamenteneinnahme vor der Blutabnahme ist
nichts bekannt.

Herr B. leidet an Ulcera cruris an beiden Beinen,
einem diffusen Parenchymschaden der Leber, an chro-
nisch venöser Insuffizienz mit postthrombotischem
Syndrom und Varizen-OP rechts, an hochgradiger, ge-
neralisierter Osteoporose ungeklärter Genese, an
ungeklärter Hämaturie, sed. Erythrocyten 40 - 50,
an hochpathologischer Elektrophorese.

Hb 11,2, Erythrocyten 3,69, Hb_E 30,3, Urin pH 6,
Sed. Erythrocyten 40 - 50, Kreatinin 0,8, Ges.Eiw.
18,9, Elphor Alb. 136,3 ↑, 4,8 ↑, 43,1 ↑, Fe 59,
Eisenbindungskap. 233/292, Kalium 3,3, Alk Phos. 405 ↑,
LAP 47, GOT 20, GGT 198 ↑, CHE 1,9, BSG 94/132

Die Überweisungsgründe in die Klinik waren Anämie, Hypokaliämie, Sturzsenkung.

Fall 20:

24 - Geschlecht: männlich, geboren am 11.3.10,

Alter 68, Größe 172 cm, Gewicht 82 kg,

RR 130/80, Puls

Beruf: Rentner, APRT-Aktivität 40,53

Medikamente, die vor der Blutentnahme eingenommen wurden:

Lanicor, Ferro 66, Cytobion, Isomack retard.

Herr F. leidet an coronarer Herzerkrankung, perniziöser Anämie, Adipositas, Diabetes mellitus, Linksherzinsuffizienz, postthrombotisches Syndrom links.

Die Labordaten vom Blutabnahmetag konnten nicht aufgefunden werden. Fünf Tage später betrug Hb 15,9, Hb_E 31,3, Erythrocyten 5,13, Reticulo 6 %.

Zusammenfassung der Fälle über der 2 S-Grenze

Beim Vergleich der 16 Patienten ergaben sich einige interessante Besonderheiten oder auffällige Gemeinsamkeiten.

- 1) Sechs Patienten leiden an verschiedenen Anämieformen;
19/402, 20/24, 6/474, 14/342, 12/325, 8/408.
- 2) Vier Patienten leiden an Nephropathien;
5/339, 6/474, 9/347, 16/183.
- 3) Vier Patienten leiden an Diabetes mellitus;
20/24, 9/347, 15/338, 16/183.
- 4) Fünf Patienten hatten kurz vor der Untersuchung mehr oder weniger starke Blutverluste erlitten durch Epistaxis, petechiale Blutungen, Mikrohämaturie, Endometriose, M. Werlhof, Verletzungen;
19/402, 8/408, 13/361, 14/342, 12/325.
- 5) Bei vier (sechs) Personen war der Hb verändert;
19/402, 8/408, 15/338, 11/343, (2/158, 4/298).
- 6) Bei fünf Personen war der Eisenwert unter 80;
5/339, 19/402, 8/408, 6/474, 12/325.
- 7) Bei drei (fünf) Patienten lag eine Cholelithiasis oder eine Cholezystektomie vor;
19/402 (1/403), 6/474, 16/183 (4/298).

- 8) Sieben (neun) Personen haben eine Leberschädigung oder hatten eine solche erlitten;
5/339, 19/402, 8/408, 18/359, (1/403), 6/474,
15/338, 16/183, (4/298).
- 9) Fünf (sechs) Personen leiden an einer Varikosis;
(4/298), 16/183, 6/474, 20/24, 18/359, 19/402.
- 10) Drei Personen könnten durch vorangegangene Blutuntersuchungen einen geringen Blutverlust erlitten haben;
7/370, 8/408, 12/325.
- 11) Zwei Personen leiden an einer Schilddrüsenerkrankung;
7/370, 11/343.
- 12) Fünf Personen leiden an einer koronaren Herzerkrankung;
5/339, 20/24, 9/347, 15/338, 16/183.
- 13) Fünf (sechs) Personen hatten eine Herzinsuffizienz bzw. ein pathologisches EKG;
5/339, 15/338, 16/183, 14/342, (4/298).
- 14) Sechs Personen leiden an entzündlichen Prozessen;
17/373, 6/474, 18/359, 7/370, 9/347, 19/402 2 x
- 15) Eine Person leidet an Psoriasis;
15/338.
- 16) Vier (sechs) Personen leiden an Hypertonie;
13/361, 9/347, 15/338, 16/183, (2/158, 4/298).

- 17) Eine Person leidet an einem Ca;
17/373.
- 18) Eine Person kam mit Toxinen in Berührung;
(14/342).
- 19) Bei zwei Personen (M) ist die Alk. Phos. stark
erhöht;
19/402, 8/408.
- 20) Bei drei Personen (M) ist die Lap leicht erhöht;
19/402, 8/408, 7/370.
- 21) Bei zwei Personen (M) ist die GOT leicht erhöht;
19/402, 8/408.
- 22) Bei vier Personen (1 M) (3 F) ist die GGT leicht
erhöht;
5/339, 19/402, 8/408, 7/370, 15/338, (2/158, 4/298).
- 23) Bei zwei Personen (1 M) (1 F) ist die GPT leicht
erhöht;
5/339, (1/403), 15/338.
- 24) Bei zwei Personen (M) ist die CHE erhöht;
19/402, 8/408.
- 25) Bei zwei Personen (1 M) (1 F) ist die LDH erhöht;
20/24, 9/347.
- 26) Bei einer Person (1 F) ist die CPK erhöht;
9/347.
- 27) Bei einer Person (F) ist die α -HbDH erhöht;
9/347.

Die hier aufgelisteten Erkrankungen und pathologischen Werte haben eine Gemeinsamkeit. Sie führen direkt oder indirekt zu einer gesteigerten Erythropoese und damit zu einer Verjüngung des roten Blutbildes.

An erster Stelle stehen:

- Leberschädigung
- Anämie
- Blutverlust
- Nephropathie
- Diabetes mellitus
- Entzündliche Prozesse
- Koronare Herzerkrankung
- Herzinsuffizienz
- Hypertonie
- Cholelithiasis
- Varicosis
- Schilddrüsenerkrankung
- Psoriasis
- Intoxication
- Ca

Die pathologischen Laborwerte sind der Spiegel der diagnostizierten Krankheiten, bzw. die Diagnosegrundlage.

Die Regulation der Erythropoese geschieht durch das erythropoetische Hormon Erythropoietin, einem neuraminsäurehaltigen, relativ thermostabilen α -Globulin (MG 3900), das wahrscheinlich in den juxtaglomerulären Zellen der Nieren gebildet wird, in einer dem Bedarf angepaßten Plasmakonzentration. Es existiert noch ein extrarenaler Bildungsort, der bis jetzt noch nicht gefunden werden konnte (Piper, Innere Medizin 1974).

Es gibt zwei Möglichkeiten der Erythropoietinbildungsbeeinflussung:

- a) Funktionelle Rückkoppelung über die Niere.
Gewebshypoxie steigert, Gewebehyperoxie hemmt die Erythropoietinbildung.
Hypoxie entsteht durch Anämie, erniedrigten PO_2 und renale Durchblutungsstörungen.
Hyperoxie entsteht durch Polycythämie, O_2 -Überdruckbeatmung, Hypertransfusion.
- b) Endproduktrückkoppelung:
Hämolysate $\rightarrow$ starke Regeneration bei hämolytischen Anämien.

So läßt sich bei nahezu jedem Patienten eine natürliche Erklärung für die Veränderung des roten Blutbildes finden.

So kann man z.B. im Falle 6/476 eine Polycythämia vera verantwortlich machen, bei der zwar das Erythropoietin nicht am Krankheitsmechanismus beteiligt ist, in deren Verlauf es jedoch zunächst zu medullärer, später zu extramedullärer und hauptsächlich zu lienaler Erythropoese (Milz tastbar) mit ausgeprägter Aniso- und Poikilocytose kommt.

Möglicherweise handelt es sich um eine kompensatorische (hypoxische) Polycythämie, hervorgerufen durch die bestehende chronische Bronchitis, mit gesteigerter Erythropoietinbildung, oder es liegt eine nichtkompensatorische Polycythämie vor, durch die bestehende Nephropathie mit hypoxischer Erythropoietinbildungssteigerung, die jedoch durch gleichzeitige Gewebeschädigung wenig ausgeprägt ist. Das Bestehen von Infektionen, chronischen Entzündungen und Ca führt ebenso zu Anämie. Es wären also in diesem Falle ebenso zusätzlich noch genügend Ursachen für eine gesteigerte Erythropoese vorhanden.

Im Falle 8/408, bei dem eine Hyperchrome Anämie diagnostiziert wurde, die in die Familie der perniziösen Anämie einzuordnen ist, deren Ursache eine idiopathische Atrophie der Fundusschleimhaut des Magens mit Ausfall der Intrinsic-Faktor-Bildung ist.

Kennzeichen sind u.a. ausgeprägte Aniso- und Poikilocytose mit verkürzter Erythrocyten-Überlebensdauer und Hb_E 32, mit megaloblastärer Erythropoese, mit gestörter DNS-Synthese, woraus sich ein Zusammenhang über den Shunt-Nucleotid-Überschuß mit der Purinsynthese ergeben könnte.

Der pathologische Befund des Schilling-Testes

$< 4 \%$ ist symptomatisch in diesem Fall, wie pH 8 des Magensaftes.

Da in diesem Fall noch Vit. B_{12} -Mangel und Eisenmangel vorliegt, höchstwahrscheinlich verursacht durch Alkoholabusus, könnte es sich um eine "Symptomatische megaloblastäre Anämie" handeln mit Folsäuremangel (leider kein Befund), der die DNS-Synthese stört. Die Folsäure ist außerdem ein wichtiges Bindeglied zur Purinsynthese. Bei dieser Anämieform ist die Folsäurekonzentration in den Erythrocyten herabgesetzt.

In diesem Fall liegen außerdem eine Leberzirrhose und wahrscheinlich dadurch begünstigt mehrere Anfälle von Epistaxis, so daß auch hier eine gesteigerte Erythropoese angenommen werden kann. Außerdem war der Harnsäurewert erhöht.

Im Falle 12/325 wurde eine Blutungsanämie bei Endometriose diagnostiziert, so daß der bekannte Mechanismus mit Reticulocytenausschwemmung und Zunahme der Erythropoese in Gang gesetzt wird, verursacht durch die erhöhte Erythropoietinsekretion.

Im Falle 14/342 ist die Situation sehr kompliziert und vielschichtig. Bei der Patientin kam es zu diffusem Zahnfleischbluten, Epistaxis, petechialen Blutungen an Wangenschleimhaut, Oberlidern und beiden Unterschenkeln. Als Befund wurde eine akute idiopathische Thrombozytopenie mit gering vermehrten Megakaryocyten angegeben.

Später wurde, da die Schwester Röteln hatte, M. Werlhof post Röteln diagnostiziert. Eventuell könnte auch eine Intoxication nach Berührung von Nitro (Raketentreibstoff) vorliegen. Eisenmangelanämie stand ebenso zur Debatte, was durch Blutverluste erklärbar ist. Auch hier liegt also gesteigerte Erythropoese vor.

Im Falle 19/402 lagen Alkoholabusus mit an Hodenatrophie grenzender Größe der Testes vor, was eine endokrine Anämie bei Hypogonadismus vermuten lassen könnte. Eine ungeklärte Mikrohämaturie würde chronischen Blutverlust erklären und ebenso eine Nierenerkrankung. Ein Leberparenchymschaden nach Alkohol-

abusus liegt ebenso vor wie hochgradige generalisierte Osteoporose ungeklärter Genese, sowie chronisch venöse Insuffizienz mit postthrombotischem Syndrom, und Zustand nach Varizen OP rechts und Ulcera cruris auf beiden Seiten, und eine Sturzsenkung. Es lagen also genügend Gründe für eine gesteigerte Erythropoese vor.

Im Falle 20/24 wurde eine perniciöse Anämie diagnostiziert. Aus dem Sternalpunktat war eine gesteigerte Erythropoese mit Linksverschiebung und hohem interstitiellem Eisengehalt, Ringsideroblasten, megaloblastären Formen, Riesenstabkernigen und Riesenmetamyeloblasten ersichtlich. Die Aufzählung der übrigen Leiden wäre Diabetes mellitus, Linksherzinsuffizienz und V.a. coronare Herzkrankheit und Anämie, sowie Stammvarikosis beidseits und postthrombotisches Syndrom links.

Ebenfalls genügend Gründe für eine gesteigerte Erythropoese.

Im Fall 13/361 liegt - wie im Fall 12/325 - eine Blutungsanämie, hervorgerufen durch Platzwunde, Epistaxis und Unfall und somit ebenso gesteigerte Erythropoese vor.

Im Falle 9/347 liegt ein Diabetes mellitus mit Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie, Hypertonie bei Nephropathie, obliterierende Angiopathie bei Diabetes mellitus, kompensierte Herzinsuffizienz bei koronarer Herzerkrankung, Oligoarthritis unklarer Genese, postthrombotisches Syndrom, Harnwegsinfekt vor.

Als Erklärung für die gesteigerte Erythropoese dürften die diabetische Nephropathie und die Entzündungen ausreichen.

Im Falle 15/338 liegt ein Diabetes mellitus vor, Psoriasis, Hyperurikämie, Fettleber, Linksherzinsuffizienz mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern, V.a. Mitralinsuffizienz, V.a. koronare Herzerkrankung, anamnestische Rechtsherzinsuffizienz.

Gesteigerte Erythropoese könnte verursacht sein durch Psoriasis mit erhöhtem Stoffwechsel → Hyperurikämie und Folsäuremangel → symptomatische megaloblastäre Anämie und/oder eine diabetische Nierenschädigung und eine Leberschädigung. Harnsäure war erhöht.

Im Falle 16/183 liegen Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz mit beginnendem nephrotischem Syndrom, Hypertonie, kompensierte Herzinsuffizienz mit koronarer Herzerkrankung vor, Varikosis, Cholelithiasis.

Die diabetische Niereninsuffizienz dürfte zu einer Gewebhypoxie führen und somit die Erythropoese steigern.

Im Falle 7/370 dürfte ein Harnwegsinfekt oder die diffuse Hyperthyreose für die gesteigerte Erythropoese verantwortlich sein.

Im Falle 17/373 dürfte das chronische Prostataleiden oder das Ca die Ursache für die gesteigerte Erythropoese sein.

Im Falle 18/359 könnte die Iritis oder die Fettleber verantwortlich sein für eine gesteigerte Erythropoese.

Der Harnsäurewert ist erhöht.

Im Falle 10/165 waren keine Informationen erhältlich, so daß keine Vermutungen möglich sind.

Im Falle 11/343 waren "Hb" und "Ery" erhöht. Eine Struma diffusa und Alopezie bestanden.

Es bestehen also in diesem Fall schwache Gründe für eine gesteigerte Erythropoese. Die Patientin erwies sich als euthyreot.

Im Falle 5/339 könnten Virusmyocarditis und Nephrolithiasis verantwortlich sein für eine gesteigerte Erythropoese.

Drei Patienten hatten erhöhte Harnsäurewerte

6/474	7,5	15/338	7,7	18/359	6,9
-------	-----	--------	-----	--------	-----

Wenn bei Fall 18/359 die entzündlichen Veränderungen nicht der Grund für die Verjüngung der Erythrocytenpopulation war, so bleibt nur noch der erhöhte Harnsäurewert als Erklärung für den erhöhten APRT-Aktivitätswert gemäß den Erkenntnissen von Herrn Dr. Becher et al. von der Universität Freiburg (Becher 1981).

Bei den beiden anderen Fällen waren neben der erhöhten Harnsäure noch genügend andere Gründe vorhanden.

Vergleiche mit anderen Untersuchungen

Poliklinik München	28,94 $\pm$ 5,67 nmol/mg Protein/h dialysiert
524 Klinikpatienten	276 Frauen 248 Männer
Guy's Hospital London	24,4 (16-32) nmol/mg Hb/h undialysiert
Gesunde Frauen und Männer, hauptsächlich Klinikpersonal	
Wilson Arm Arbor	27,6 (20-35) nmol mg Protein/h
Kontrollen	
Kelley 1967	21,0 $\pm$ 10,2 nmol/mg Protein/h
Kontrollen	
Kelley 1968	31,6 $\pm$ 6,0 nmol/mg Protein/h
32 Kontrollen	

Fox 1973 31,6 $\pm$ 5,0 nmol/mg Protein/h
347

Fox 1977 24,4 $\pm$ 7 nmol/mg Protein/h
Bevölkerung (265) normo-/hyperuricämisch

Srivistava 1972 30,0 $\pm$ 3,2 nmol/mg Hb/h
400 Blutspender

Emmerson 1977 24,7 $\pm$ 4,8 nmol/mg Hb/h
700 gesunde Freiwillige

Cartier 1968 24,1 $\pm$ 15,1 nmol/mg

Die meisten Heterozygoten weisen Werte von 25 % - 50 %
des Normalwertes auf.

Poliklinik München	4 Heterozygote	1	25 %
		2	60 %
		1	50 %

Guy's Hospital London	17 Heterozygote	4	50 %
		9	25 %
		4	30 %

Delbarre	8 Heterozygote	7	25 %
		1	50 %

Fox	8 Heterozygote	3	50 %
		5	25 %

Srivistava	2 Heterozygote	2	50 %
------------	----------------	---	------

Kelley	4 Heterozygote	2	50 %
		2	25 %

Fox	7 Heterozygote	7 zwischen 25%-42%
-----	----------------	--------------------

Emmerson	3 Heterozygote	3 zwischen 25%-35%
----------	----------------	--------------------

Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungen bestehen

- in der Auswahl der untersuchten Gruppen (Gesunde, Kranke, Männer, Frauen, gemischt),
- in der Benennung (nmol/mg Hb/h, hmol/mg Protein/h),
- in der Behandlung des Hämolysates (dialysiert, undialysiert).

Kurvenergänzung Johnson Gordon Emmerson:

Beobachtungen zufolge zeigt die Untersuchung von Johnson Gordon und Emmerson, in der 700 gesunde Freiwillige untersucht worden sind, in der graphischen Darstellung eine Zweigipfeligkeit, was nach Auftrennung der Frauen und Männer dem Anteil der Männer zuzuschreiben ist.

Ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und APRT-Aktivität scheint nach eigenen Untersuchungen nicht zu bestehen.

- Siehe Graphik -

Die Zuverlässigkeit der Bestimmung der APRT-Aktivität wurde von Frau Prof. Simmonds, Guy's Hospital London, stichprobenartig überprüft.

Hämolysat von 6 Personen wurde mitgegeben. Die Lagerzeiten waren unterschiedlich lang. Von einer Person wurde dialysiertes Hämolysat und undialysiertes Hämolysat mitgegeben.

Laufende Nr.	München	London
282	36,9 nmol/mg Protein/h	48,4 nmol/mgHb/h
158	14,2 nmol/mg Protein/h	15,2 nmol/mgHb/h
165	44,3 nmol/mg Protein/h	44,9 nmol/mgHb/h
298	17,1 nmol/mg Protein/h	18,1 nmol/mgHb/h
403	7,6 nmol/mg Protein/h	7,1 nmol/mgHb/h
274	37,1 nmol/mg Protein/h	39,6 nmol/mgHb/h dialysiert
	37,1 nmol/mg Protein/h	32,7 nmol/mgHb/h undialysiert.

Bei vier Personen wurde eine weitgehende Übereinstimmung erreicht. Die Abweichungen sind nur geringfügig, was in Anbetracht der Lagerzeit, des Transportes, der Benutzung von Chemikalien von verschiedenen Herstellern, des Ortes (anderes Labor) und allen menschlichen Unzulänglichkeiten bemerkenswert ist.

Kritische Anmerkungen

Die Untersuchung wurde angestellt, um Personen zu finden, die im homozygoten Zustand mit dem APRT-ase-Mangel behaftet sind, bzw. durch das Auffinden von Personen, die im heterozygoten Zustand mit dem APRT-ase-Mangel behaftet sind, durch Familienuntersuchungen dieses Personenkreises auf homozygote Merkmalsträger zu stoßen und gleichzeitig die Häufigkeit in der Bevölkerung zu bestimmen.

Die Ergebnisse, die über diese Zielsetzung hinausgehen, sind Nebenergebnisse. Die Besonderheit des Klientels sind bei der Betrachtung der Ergebnisse zu beachten.

Die Zuverlässigkeit der Untersuchung dürfte durch die von Frau Prof. Simmonds durchgeführten Nachbestimmungen hinreichend gegeben sein.

Die Vergleiche der Patientendaten sind teilweise lückenhaft, bzw. waren nicht vollständig möglich, da nicht immer bei allen Patienten die gleichen Parameter untersucht worden sind, was durch die Zielsetzung der Untersuchung erklärt wurde.

Diskussion

Die Bestimmung der blutaltersabhängigen Enzyme APRT-ase, bzw. HGPRT-ase aus Hämolysat dient der Suche nach Enzymmangelmutanten oder der Diagnoseerweiterung bzw. Bestätigung. Diese Untersuchungsform ist relativ problemlos und leicht durchführbar. Sie wird bei Familienuntersuchungen und bei der Suche nach APRT-ase Mangelmutanten angewandt und ermöglicht es sowohl homozygote als auch heterozygote Merkmalsträger aufzufinden. Sie stellt ein Hilfsmittel dar bei der Diagnosestellung der 2,8 Dihydroxyadeninurolithiasis.

Sie wird beim Lesch-Nyhan-Syndrom und Lesch-Nyhan-Varianten angewandt. Dort ist die APRT-ase erhöht.

Die APRT-ase-Aktivität ist erhöht - bei Neugeborenen - bei hyperuricämischen Patienten - bei Krankheiten mit gesteigerter Erythropoese allgemein, so z.B. bei gewissen Anämieformen - bei Nierenerkrankungen, bei Blutverlust.

Im letzteren Fall müßte die Sensibilität der Untersuchung noch getestet werden, d.h. wieviel Blutverlust welchen Betrag an APRT-ase-Aktivität verursacht und wie lange es bis zu seiner Normalisierung

dauert und ob ein Unterschied besteht bei Verlust nach innen oder außen.

Verursacht die Menstruationsblutung bereits eine meßbare Schwankung?

Wenn diese und weitere Fragen geklärt sind, könnte man diese Untersuchung der APRT-ase-Aktivität auf vielen Gebieten einsetzen, z.B.

- in der Eheberatung durch Auffindung von homozygoten und heterozygoten Mangelmутanten,
- zur Aufdeckung von Hypoxie im Nierengewebe, hervorgerufen durch Anämie, erniedrigten PO_2 (Höhenluft, Lungenkrankheiten, Vitien) und renale Durchblutungsstörungen,
- zur Beurteilung von Intoxikationen, die Hämolyse verursachen (Schweregrad, Verlauf).

Bei Anämien durch verminderte Erythrocytenbildung mit Proliferations- und Differenzierungsstörungen der Stammzellen

a) multipotente Stammzellen

Aplastische Anämie

b) unipotente erythropoetische Stammzellen

Renale Anämie (Erythropoietinmangel)

Endokrine Anämie (Myxödem, NNR-Insuffizienz,

Hypogonadismus, HVL-Insuffizienz)

Erythroblastische Hypoplasie (aplastische Krisen bei hämolytischen Anämien und Intoxikationen, Autoaggressionskrankheiten, konstitutionelle dyserythropoetische Anämie Blackfan-Diamond).

Proliferations- und Differenzierungsstörungen der Erythroblasten

- a) Störungen der DNS-Synthese (megaloblastäre Anämien):

Perniciöse Anämie

Nutritive B₁₂- und Folsäure-Mangelanämie

Refraktäre megaloblastäre Anämie

(Cytostatikatherapie, hereditäre Enzymdefekte)

- b) Störungen der Hämoglobinsynthese (hypochrome Anämien)

Eisenmangelanämie (gestörte Hämsynthese:

Nutritiver Eisenmangel, chronische Blutverluste
etc.

Thalassämie (verminderte Globinsynthese)

sideroachrestische Anämie (verminderter Hämoglobinbildung bei gestörtem Eiseneinbau).

- c) Kombinierte und ungeklärte Pathomechanismen:

Pancytopenie mit hyperplastischem Knochenmark

Nutritive Anämien (Hunger, Eiweißmangel, Vitamin B₆- und Vitamin-C-Mangel)

Anämie bei chronischen Krankheiten:

Infektionen, chronische Entzündungen, Karzinome

Anämie bei Knochenmarksinfiltration

Anämien durch gesteigerten Erythrocytenabbau

Korpuskulär bedingte hämolytische Anämien:

a) Abnormitäten der Zellform (Zellmembran):

Hereditäre Sphärocytose

Ovalocytose

Acanthocytose (A-B etalipoproteinämie)

b) Enzymdefekte:

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Pyruvat-Kinase-Mangel

weitere Enzymdefekte (glycolytische, nicht-glycolytische)

c) Hämoglobinopathien:

Sichelzellanämie

andere abnorme Hämoglobine

d) erworbene Membrandefekte:

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

(Marchiafava-Micheli-Syndrom)

Extrakorpuskulär bedingte hämolytische Anämien

a) Mechanische Erythrocytenzerstörung:

Marschhämoglobinurie

Herzklappen- und Gefäßprothesen, Dialysepatienten

Hämolyse bei Mikroangiopathie

Verbrennungen

b) Zerstörung durch Chemikalien und Mikroorganismen:

Arsen- und Bleivergiftung

Malaria

c) Zerstörung durch Antikörper:

Immunhämolytische Anämie

Kälteagglutininkrankheit

Drogen-induzierte Immunhämolysen

d) Reticuloendotheliale Sequestration:

Akute Infektionen

Hypersplenismus

Die Bestimmung der APRT-ase-Aktivität erlaubt über den Umweg der gesteigerten Erythropoese eine Vielfalt von Schlüssen auf eventuelle Erkrankungen, macht Verlaufskontrollen möglich, erlaubt Rückschlüsse und erhärtet manche Diagnose.

Wenn es gelingt, die Verbindung zu den einzelnen Erkrankungen eindeutig herzustellen und weiter zu spezifizieren, dann wird es vielleicht möglich, diese Untersuchung als Routineuntersuchung einzuführen und andere teurere und kompliziertere und gefährlichere Untersuchungsverfahren durch diese Untersuchung abzulösen und Krankheitsformen zu relativieren.

Ein Anfang wurde bereits gemacht durch die Erkenntnis, daß die APRT-ase-Aktivität erhöht ist bei Neugeborenen, bei hyperurikämischen Dialysepatienten, und wird hoffentlich fortgesetzt werden durch weitere Erkenntnisse.

Die niederen Werte der APRT-ase-Aktivität liegen bezüglich ihrer Häufigkeit im mittleren Normbereich, freilich unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Besonderheiten des Klientels.

Weiterführende Familienuntersuchungen müßten die Art, den Ursprung und den Vererbungsmodus der APRT-ase-Mangelaktivität klären und eventuell weitere Mutanten heterozygoter und vielleicht sogar homozygoter Art zu Tage fördern.

P A T I E N T E N D A T E N

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
001	C.H.	44	w	26.93	08.06.34	16.08.78
002	R.S.	38	m	27.66	17.01.40	16.08.78
003	E.A.	76	m	26.68	26.12.01	16.08.78
004	D.E.	48	m	26.96	09.09.29	16.08.78
005	G.A.	24	w	23.42	23.05.54	16.08.78
006	E.A.	25	w	35.70	10.10.52	16.08.78
007	S.C.	29	w	24.25	15.04.49	18.08.78
008	K.M.	24	m	27.22	31.12.54	18.08.78
009	K.H.	38	m	27.75	20.01.40	18.08.78
010	O.C.	19	m	28.95	12.08.59	18.08.78
011	H.F.	56	m	24.34	01.09.21	18.08.78
012	S.T.	69	w	31.20	29.04.09	18.08.78
013	R.G.	84	m	24.21	02.06.94	18.08.78
014	B.M.	75	w	36.30	30.01.03	18.08.78
015	S.P.	37	w	26.59	07.12.40	18.08.78
016	S.H.	34	w	29.49	19.03.44	18.08.78
017	E.G.	71	m	28.82	05.04.07	23.08.78
018	S.R.	32	m	31.35	25.11.45	23.08.78
019	P.J.	51	m	37.61	04.06.27	23.08.78
020	O.E.	84	w	28.31	02.11.93	23.08.78

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
021	S.W.	32	m	33.32	11.03.46	23.08.78
022	K.J.	43	w	40.10	23.10.34	23.08.78
023	B.H.	40	m	37.59	18.03.38	23.08.78
024	F.W.	68	m	40.53	11.03.10	23.08.78
025	K.G.	37	w	31.43	05.06.41	23.08.78
026	F.W.	63	w	30.32	30.07.15	23.08.78
027	S.H.	30	m	28.64	04.07.48	23.08.78
028	C.J.	62	m	30.09	05.11.15	23.08.78
029	U.C.	63	w	20.90	26.02.15	25.08.78
030	S.W.	38	m	30.67	10.06.40	25.08.78
031	Z.P.	16	w	39.21	05.05.62	25.08.78
032	H.M.	38	w	28.63	29.05.40	25.08.78
033	W.H.	61	m	25.56	07.08.17	25.08.78
034	S.C.	39	m	23.27	09.06.39	25.08.78
035	M.T.	38	m	23.80	24.01.40	25.08.78
036	N.H.	51	m	33.63	18.09.26	25.08.78
037	L.K.	56	m	26.99	16.06.22	25.08.78
038	H.A.	62	m	26.73	25.03.16	25.08.78
039	B.B.	23	w	32.93	20.07.55	25.08.78
040	L.O.	16	m	27.24	10.10.61	25.08.78

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
041	A.F.	51	m	27.77	02.09.26	28.08.78
042	B.A.	70	m	25.69	13.10.07	28.08.78
043	B.J.	52	m	22.04	20.03.26	28.08.78
044	D.M.	63	w	27.07	25.03.15	28.08.78
045	E.K.	79	m	29.05	10.10.98	28.08.78
046	E.D.	32	m	26.20	18.03.46	28.08.78
047	G.A.	39	m	24.33	14.05.39	28.08.78
048	K.B.	37	w	27.43	16.07.41	28.08.78
049	R.E.	23	w	32.32	18.05.55	28.08.78
050	R.E.	56	m	32.80	25.04.22	28.08.78
051	S.A.	40	w	28.09	29.10.37	28.08.78
052	D.H.	46	m	26.70	12.01.32	01.09.78
053	F.K.	22	w	29.06	11.09.55	01.09.78
054	G.B.	25	w	25.43	24.05.53	01.09.78
055	H.K.	83	w	24.10	06.02.95	01.09.78
056	H.M.	46	w	22.90	22.03.32	01.09.78
057	K.N.	43	m	26.54	01.07.35	01.09.78
058	K.J.	52	m	23.28	10.11.25	01.09.78
059	K.M.	46	w	28.76	01.10.31	01.09.78
060	K.E.	59	w	23.90	30.05.19	01.09.78

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
061	L.J.	69	w	26.44	24.09.08	01.09.78
062	N.R.	23	w	18.24	11.01.55	01.09.78
063	S.C.	60	w	23.52	04.06.20	01.09.78
064	S.A.	32	w	28.39	07.05.46	01.09.78
065	S.H.	54	m	27.51	05.12.23	01.09.78
066	S.L.	55	w	26.07	18.05.23	01.09.78
067	Y.N.	46	w	21.88	01.03.32	01.09.78
068	Z.M.	75	w	25.57	19.04.03	01.09.78
069	B.H.	25	m	25.58	25.11.52	05.09.78
070	B.H.	76	m	22.11	10.04.02	05.09.78
071	B.F.	20	m	25.12	05.04.58	05.09.78
072	D.C.	38	m	34.13	30.04.40	05.09.78
073	G.M.	57	w	24.10	02.09.21	05.09.78
074	F.J.	40	m	27.79	30.07.38	05.09.78
075	G.A.	54	w	23.48	16.01.24	05.09.78
076	K.H.	34	m	30.98	13.09.43	05.09.78
077	K.R.	19	m	24.43	04.09.59	05.09.78
078	L.K.	57	m	35.03	03.05.21	05.09.78
079	N.A.	67	m	28.76	17.11.10	05.09.78
080	R.K.	34	m	25.00	24.04.44	05.09.78

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
081	R.C.	27	w	16.54	03.12.50	05.09.78
082	S.E.	72	w	26.00	10.11.05	05.09.78
083	S.I.	63	w	25.70	06.05.15	05.09.78
084	S.V.	21	w	21.43	22.10.56	05.09.78
085	W.S.	55	m	23.55	03.08.23	05.09.78
086	V.B.	23	w	30.05	14.07.55	05.09.78
087	B.S.	22	w	21.32	22.06.56	07.09.78
088	G.K.	47	m	21.37	20.12.30	07.09.78
089	G.L.	28	w	27.55	07.03.50	07.09.78
090	G.R.	61	w	29.20	12.11.16	07.09.78
091	H.L.	50	w	25.31	06.11.27	07.09.78
092	K.M.	61	m	27.02	07.10.16	07.09.78
093	M.J.	21	m	25.65	17.09.56	07.09.78
094	N.F.	68	w	29.95	25.11.09	07.09.78
095	P.H.	30	m	21.59	29.11.47	07.09.78
096	P.M.	37	m	24.45	29.11.40	07.09.78
097	R.K.	66	m	19.00	18.05.12	07.09.78
098	S.S.	27	m	33.00	02.04.51	07.09.78
099	S.J.	35	m	22.22	13.06.43	07.09.78
100	S.M.	41	w	23.32	27.09.36	07.09.78

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb. Daten	Blut- entnahme
101	W.E.	62	m	31.60	31.01.16	07.09.78
102	W.M.	17	w	27.29	22.03.61	07.09.78
103	G.M.	68	w	22.45	14.03.12	17.03.80
104	H.A.	68	w	24.62	03.04.11	17.03.80
105	P.R.	19	w	30.38	15.04.60	17.03.80
106	R.R.	31	w	29.04	11.09.48	17.03.80
107	K.S.	20	w	22.68	04.07.59	17.03.80
108	A.B.	22	w	19.93	29.12.57	17.03.80
109	A.T.	67	w	21.24	21.03.12	17.03.80
110	D.S.	35	w	22.93	09.09.44	17.03.80
111	Y.S.	19	w	24.12	25.08.60	17.03.80
112	B.H.	35	w	25.95	04.01.45	17.03.80
113	B.M.	54	w	28.40	07.07.25	17.03.80
114	S.E.	73	w	27.93	10.03.07	17.03.80
115	T.M.	55	m	25.37	15.01.25	17.03.80
116	H.I.	39	w	24.37	27.01.41	17.03.80
117	T.I.	35	w	21.70	28.06.44	17.03.80
118	T.P.	60	w	29.08	20.05.19	17.03.80
119	B.I.	26	w	25.03	24.01.54	17.03.80
120	K.R.	69	w	25.32	19.06.10	17.03.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
121	B.M.	44	w	32.54	01.04.35	17.03.80
122	A.D.	24	w	25.45	26.08.55	17.03.80
123	H.A.	28	w	19.27	05.12.51	17.03.80
124	M.G.	60	w	27.49	14.08.19	17.03.80
125	H.H.	74	w	28.18	11.02.06	17.03.80
126	S.M.	79	w	29.84	24.01.01	17.03.80
127	B.K.	47	w	27.68	22.08.32	17.03.80
128	B.A.	26	w	27.77	24.11.53	17.03.80
129	E.O.	35	w	24.42	17.09.44	17.03.80
130	P.E.	73	w	23.62	25.05.06	17.03.80
131	G.K.	40	w	24.02	27.01.40	17.03.80
132	R.J.	52	w	22.25	15.01.28	17.03.80
133	H.K.	84	w	32.95	13.02.96	17.03.80
134	K.E.	49	w	21.58	14.01.31	17.03.80
135	S.B.	29	w	25.33	08.08.50	17.03.80
136	E.P.	44	w	24.04	22.09.35	19.03.80
137	B.M.	26	w	36.84	06.02.54	19.03.80
138	J.A.	21	w	31.17	21.07.58	19.03.80
139	S.V.	26	w	27.55	26.11.53	19.03.80
140	K.K.	69	w	23.44	29.07.10	19.03.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
141	K.M.	45	w	33.16	18.04.34	19.03.80
142	S.F.	30	w	30.87	18.01.50	19.03.80
143	H.F.	16	m	29.00	01.01.64	19.03.80
144	S.V.	53	w	29.57	25.04.26	19.03.80
145	L.C.	32	w	23.70	03.04.47	19.03.80
146	R.M.	68	w	26.89	21.03.11	19.03.80
147	H.M.	63	w	31.39	10.05.16	19.03.80
148	R.C.	30	w	27.16	18.12.49	19.03.80
149	D.J.	28	w	31.22	18.05.51	19.03.80
150	Y.D.	54	w	24.20	13.06.25	19.03.80
151	P.I.	58	w	30.18	25.09.21	19.03.80
152	B.M.	28	w	32.78	16.08.51	19.03.80
153	G.T.	28	w	29.34	19.07.51	19.03.80
154	S.G.	50	w	21.80	18.09.29	19.03.80
155	M.A.	58	w	26.63	20.06.21	19.03.80
156	F.A.	71	w	29.70	17.11.08	19.03.80
157	K.V.	63	w	29.17	25.11.16	19.03.80
158	H.I.	51	w	14.22	24.01.29	19.03.80
159	M.C.	16	w	32.88	11.09.63	19.03.80
160	H.L.	78	w	26.24	07.09.01	19.03.80

Lfd. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
161	G.C.	23	w	25.85	06.11.56	19.03.80
162	G.B.	48	w	26.49	10.07.31	19.03.80
163	F.A.	47	w	28.51	01.01.33	19.03.80
164	B.Z.	59	w	32.24	27.12.20	19.03.80
165	B.F.	37	w	44.26	20.03.43	19.03.80
166	H.E.	57	w	27.88	21.01.23	19.03.80
167	B.A.	48	w	26.21	02.06.31	19.03.80
168	E.J.	51	w	34.09	29.04.28	19.03.80
169	S.I.	57	w	26.71	27.05.22	21.03.80
170	E.T.	74	w	25.46	03.06.05	21.03.80
171	E.M.	41	w	25.22	21.11.38	21.03.80
172	F.L.	44	w	20.96	23.12.35	21.03.80
173	B.C.	57	w	25.45	24.10.22	21.03.80
174	H.H.	31	w	33.93	20.08.48	21.03.80
175	S.H.	32	w	30.28	30.08.47	21.03.80
176	S.R.	40	w	26.80	17.12.39	21.03.80
177	M.K.	46	m	24.34	10.10.33	21.03.80
178	K.E.	58	m	22.00	23.09.21	21.03.80
179	F.W.	71	m	28.47	01.07.08	21.03.80
180	W.H.	41	m	26.12	19.01.39	21.03.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
181	S.F.	28	m	31.93	02.04.51	21.03.80
182	S.K.	32	m	21.43	10.02.48	21.03.80
183	B.E.	70	w	41.74	28.04.09	21.03.80
184	P.K.	40	w	24.35	08.03.40	21.03.80
185	F.F.	44	w	24.77	04.05.35	21.03.80
186	S.H.	48	w	39.21	03.12.31	21.03.80
187	T.G.	17	w	25.08	10.03.63	21.03.80
188	D.P.	26	w	33.58	05.04.53	21.03.80
189	G.E.	74	w	20.63	30.06.05	21.03.80
190	O.S.	61	w	23.11	22.08.16	21.03.80
191	H.S.	22	w	30.25	18.09.57	21.03.80
192	A.H.	65	w	32.68	21.09.14	21.03.80
193	M.A.	75	w	30.04	15.04.04	21.03.80
194	H.I.	23	w	29.24	30.01.57	21.03.80
195	V.A.	33	w	36.67	16.03.47	21.03.80
196	W.H.	46	w	30.95	04.03.34	21.03.80
197	R.M.	55	w	31.83	09.02.26	21.03.80
198	E.G.	17	w	29.70	18.08.62	21.03.80
199	K.I.	42	w	27.86	29.03.37	21.03.80
200	F.I.	43	w	26.74	28.06.36	21.03.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
201	W.V.	32	w	32.72	03.05.47	21.03.80
202	D.D.	39	w	30.17	09.10.40	21.03.80
203	R.A.	46	w	32.49	04.06.33	09.04.80
204	S.V.	22	w	24.63	02.07.57	09.04.80
205	E.M.	59	w	26.06	06.02.21	09.04.80
206	P.N.	30	w	24.88	03.11.49	09.04.80
207	G.R.	63	w	30.32	17	09.04.80
208	P.J.	54	w	30.41	03.10.25	09.04.80
209	W.P.	69	w	27.37	07.03.11	09.04.80
210	B.H.	43	w	27.46	04.07.36	09.04.80
211	R.Z.	28	w	33.85	01.03.52	09.04.80
212	S.M.	27	w	34.40	05.11.52	09.04.80
213	D.G.	40	w	33.68	13.03.40	09.04.80
214	S.P.	71	w	30.35	28.04.08	09.04.80
215	S.A.	40	w	25.74	20.01.40	09.04.80
216	N.R.	39	w	29.92	04.09.40	09.04.80
217	Q.M.	41	w	36.31	04.12.38	09.04.80
218	T.B.	69	w	27.87	21.04.10	09.04.80
219	S.T.	76	w	28.16	21.09.03	09.04.80
220	B.L.	53	w	35.21	23.03.27	09.04.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
221	L.A.	74	w	26.25	14.05.05	09.04.80
222	M.E.	65	w	32.93	19.11.14	09.04.80
223	S.G.	20	w	33.88	03.03.60	09.04.80
224	S.I.	43	w	26.09	15.06.36	09.04.80
225	A.E.	73	w	28.77	01.01.07	09.04.80
226	T.F.	66	w	26.99	04.05.13	09.04.80
227	P.E.	53	w	28.77	21.06.26	09.04.80
228	N.I.	40	w	36.21	08.02.40	09.04.80
229	T.E.	66	w	33.88	18.05.13	09.04.80
230	H.M.	74	w	38.13	11.02.06	09.04.80
231	W.I.	25	w	29.78	12.09.54	09.04.80
232	G.H.	33	w	28.07	20.09.46	09.04.80
233	H.M.	58	w	24.47	03.09.21	09.04.80
234	W.E.	41	w	30.00	30.08.38	09.04.80
235	L.A.	74	w	22.04	21.01.06	09.04.80
236	M.H.	58	w	28.23	14.05.21	09.04.80
237	A.K.	46	w	25.20	22.01.34	09.04.80
238	S.A.	75	w	24.56	03.03.05	09.04.80
239	W.A.	72	w	30.86	28.03.08	09.04.80
240	O.A.	70	w	32.66	31.03.10	09.04.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
241	G.S.	36	w	22.36	06.02.44	09.04.80
242	M.G.	46	w	31.36	19.03.34	09.04.80
243	B.H.	76	w	30.80	01.08.03	09.04.80
244	S.H.	57	w	30.68	01.10.22	09.04.80
245	T.S.	30	w	38.32	08.07.49	09.04.80
246	R.M.	71	w	33.31	27.06.08	09.04.80
247	M.C.	19	w	35.19	02.04.61	09.04.80
248	B.C.	34	w	21.68	26.03.46	09.04.80
249	G.J.	63	w	27.70	21.09.16	09.04.80
250	P.C.	33	w	37.55	01.10.46	09.04.80
251	F.M.	56	w	27.96	06.12.23	09.04.80
252	I.C.	62	w	29.02	07.03.18	09.04.80
253	V.D.	72	w	25.48	27.10.07	09.04.80
254	L.W.	49	m	31.88	25.05.30	09.04.80
255	M.D.	42	w	33.25	20.04.37	09.05.80
256	H.M.	29	w	35.34	51	09.05.80
257	S.F.	58	w	32.73	09.02.22	09.05.80
258	L.M.	57	w	28.60	13.01.23	09.05.80
259	L.W.	54	w	33.01	09.06.25	09.05.80
260	F.E.	43	w	26.17	09.02.37	09.05.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
261	S.C.	28	w	40.19	22.05.51	09.05.80
262	S.R.	76	w	22.21	09.10.03	09.05.80
263	R.E.	55	w	20.43	08.10.24	09.05.80
264	W.S.	63	w	27.21	13.10.16	09.05.80
265	B.K.	53	m	33.21	29.10.26	09.05.80
266	S.P.	22	m	26.81	11.04.58	09.05.80
267	P.	70	m	22.62		09.05.80
268	E.O.	74	m	34.58	04.06.05	09.05.80
269	K.G.	76	m	31.67	30.01.04	09.05.80
270	A.A.	62	m	30.26	18	09.05.80
271	P.M.	75	w	29.50	18.05.04	09.05.80
272	H.E.	34	m	31.84	16.10.45	09.05.80
273	F.V.	26	w	28.61	04.10.53	09.05.80
274	K.I.	28	w	37.09	25.07.51	09.05.80
275	K.C.	30	w	31.95	12.11.49	09.05.80
276	K.K.	74	w	29.43	26.08.05	09.05.80
277	P.J.	48	m	30.89	18.09.31	09.05.80
278	S.E.	39	w	32.44	22.04.41	09.05.80
279	S.K.	68	w	33.07	23.01.12	09.05.80
280	R.S.	59	w	31.14	08.08.20	09.05.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
281	S.E.	16	w	34.94	15.01.64	09.05.80
282	K.K.	69	w	36.90	30.08.10	09.05.80
283	B.A.	69	w	32.27	15.11.10	09.05.80
284	S.R.	47	w	39.30	05.05.32	09.05.80
285	J.E.	45	w	28.32	26.05.34	09.05.80
286	F.W.	34	w	37.19	22.11.45	09.05.80
287	B.G.	39	w	26.08	12.10.40	09.05.80
288	F.G.	46	w	27.10	28.06.33	09.05.80
289	K.G.	45	m	34.23	30.01.35	09.05.80
290	Z.A.	74	w	31.58	17.06.05	09.05.80
291	S.A.	51	w	34.59	17.10.28	14.05.80
292	W.A.	23	w	32.52	19.02.57	14.05.80
293	H.I.	46	w	29.31	22.09.33	14.05.80
294	G.A.	54	w	29.01	20.09.25	14.05.80
295	E.B.	43	w	27.79	29.01.37	14.05.80
296	R.B.	35	w	31.15	07.07.44	14.05.80
297	B.K.	75	w	31.34	19.11.04	14.05.80
298	J.A.	59	w	17.05	11.08.20	14.05.80
299	F.G.	26	w	30.30	31.12.53	14.05.80
300	P.A.	52	w	28.01	09.08.27	14.05.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
301	S.T.	63	w	24.74	07.03.17	14.05.80
302	K.H.	37	w	25.67	10.07.42	14.05.80
303	H.H.	41	w	27.18	15.06.38	14.05.80
304	U.E.	41	w	31.12	05.02.39	14.05.80
305	S.M.	57	w	26.60	25.12.22	14.05.80
306	S.K.	58	w	31.45	02.04.22	14.05.80
307	K.H.	55	w	37.70	23.12.24	14.05.80
308	M.F.	47	w	36.19	02.01.33	14.05.80
309	S.H.	72	w	29.39	04.08.07	14.05.80
310	F.M.	73	w	32.75	02.02.07	14.05.80
311	C.A.	71	w	30.77	19.04.09	14.05.80
312	L.T.	52	w	31.60	26.01.28	14.05.80
313	B.T.	54	w	23.54	15.06.25	14.05.80
314	K.E.	59	w	24.65	28.07.20	14.05.80
315	F.S.	68	w	32.16	06.02.12	14.05.80
316	S.A.	42	w	28.87	23.01.38	14.05.80
317	E.W.	75	w	26.40	24.02.05	14.05.80
318	S.M.	71	w	35.58	10.02.09	21.05.80
319	K.G.	23	w	30.78	01.12.56	21.05.80
320	B.L.	68	w	31.65	09.04.12	21.05.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
321	S.J.	41	w	29.18	07.02.39	21.05.80
322	K.P.	32	w	29.07	24.09.47	21.05.80
323	I.M.	73	w	28.91	24.03.07	21.05.80
324	B.U.	39	w	27.35	20.02.41	21.05.80
325	J.A.	33	w	43.42	21.01.47	21.05.80
326	D.M.	43	w	27.43	20.06.36	21.05.80
327	H.C.	24	w	30.32	28.02.56	21.05.80
328	M.E.	40	w	35.01	22.11.39	21.05.80
329	N.G.	19	w	28.24	28.06.60	21.05.80
330	M.A.	48	w	21.93	04.02.32	21.05.80
331	S.G.	56	w	23.78	25.01.24	21.05.80
332	W.E.	25	w	35.42	25.03.55	21.05.80
333	R.L.	47	w	28.87	05.11.32	21.05.80
334	P.K.	45	w	26.38	11.11.34	21.05.80
335	L.L.	49	w	29.13	29.10.30	21.05.80
336	W.C.	29	w	27.28	08.12.50	21.05.80
337	S.R.	37	w	33.66	04.11.42	21.05.80
338	B.M.	68	w	41.79	06.12.11	21.05.80
339	B.A.	59	m	61.71	21.04.21	21.05.80
340	M.M.	67	w	37.12	27.04.13	21.05.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
341	A.K.	58	w	24.75	06.07.21	21.05.80
342	B.S.	14	w	42.37	27.05.65	21.05.80
343	W.R.	20	w	44.25	30.05.59	21.05.80
344	K.K.	69	w	31.27	29.07.10	21.05.80
345	A.M.	66	w	32.47	07.06.13	21.05.80
346	D.M.	57	w	39.29	02.05.23	21.05.80
347	B.E.	55	w	47.81	14.07.24	21.05.80
348	P.H.	34	w	39.09	26.07.45	21.05.80
349	A.N.	34	m	39.09	05.03.46	27.05.80
350	F.J.	56	m	34.97	25.01.24	27.05.80
351	P.K.	57	m	32.29	13.05.23	27.05.80
352	S.T.	75	m	32.91	17.11.04	27.05.80
353	D.A.	72	m	34.44	20.09.07	27.05.80
354	H.J.	30	m	36.40	15.05.50	27.05.80
355	Z.L.	68	m	37.30	20.04.12	27.05.80
356	B.S.	63	m	38.73	12.07.16	27.05.80
357	G.J.	66	m	34.84	06.03.14	27.05.80
358	F.O.	62	m	26.63	14.12.17	27.05.80
359	E.A.	70	m	40.89	28.10.09	27.05.80
360	F.W.	54	m	34.91	18.10.25	27.05.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
361	S.K.	43	m	43.03	06.04.37	27.05.80
362	K.D.	49	m	34.47	04.03.31	27.05.80
363	S.W.	34	m	32.61	04.10.45	27.05.80
364	B.M.	54	w	39.65	07.07.25	27.05.80
365	A.D.	70	m	39.58	30.07.09	27.05.80
366	B.K.	59	m	32.93	14.04.21	27.05.80
367	B.E.	69	m	38.01	29.01.11	27.05.80
368	G.F.	69	m	35.71	02.05.11	27.05.80
369	E.O.	69	m	29.93	27.02.11	27.05.80
370	L.W.	27	m	30.77	20.12.20	27.05.80
371	P.K.	59	m	30.77	20.12.20	27.05.80
372	N.K.	47	m	36.45	33	27.05.80
373	O.H.	61	m	41.01	19.07.18	04.06.80
374	M.J.	65	m	35.97	23.03.15	04.06.80
375	H.J.	72	m	31.41	30.11.07	04.06.80
376	S.F.	83	m	39.71	06.04.97	04.06.80
377	S.J.	63	m	29.75	08.02.17	04.06.80
378	D.T.	15	m	28.98	25.09.64	04.06.80
379	B.S.	49	m	23.85	31	04.06.80
380	F.H.	67	m	31.77	04.06.13	04.06.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
381	E.H.	31	m	34.67	30.12.48	04.06.80
382	H.H.	71	m	36.72	12.05.08	04.06.80
383	H.G.	19	m	30.07	24.01.61	04.06.80
384	S.H.	59	m	28.65	19.02.21	04.06.80
385	S.A.	62	m	33.85	19.03.18	04.06.80
386	R.O.	23	m	35.71	28.10.56	04.06.80
387	K.J.	58	m	29.52	19.02.22	04.06.80
388	S.J.	87	m	35.30	05.08.92	04.06.80
389	J.G.	34	m	23.53	30.12.45	04.06.80
390	H.J.	66	m	35.58	07.01.14	04.06.80
391	M.G.	58	m	28.26	19.08.21	04.06.80
392	D.R.	19	m	35.13	05.02.61	04.06.80
393	M.J.	52	m	26.92	11.09.27	04.06.80
394	G.D.	38	m	21.26	01.07.41	04.06.80
395	T.L.	26	m	26.00	18.09.53	04.06.80
396	D.M.	31	m	35.94	15.03.49	04.06.80
397	P.N.	14	m	29.38	27.07.65	04.06.80
398	S.H.	18	m	29.35	27.09.61	04.06.80
399	M.R.	26	m	29.66	24.04.54	04.06.80
400	B.R.	26	m	26.47	25.10.53	04.06.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
401	P.M.	37	m	37.67	01.11.42	04.06.80
402	B.H.	40	m	40.68	10.08.39	04.06.80
403	F.E.	37	m	7.58	24.03.43	04.06.80
404	Y.A.	39	m	38.25	10.11.40	04.06.80
405	P.A.	79	m	26.33	24.04.01	10.06.80
406	J.A.	51	m	25.74	29	10.06.80
407	L.S.	17	m	30.39	09.05.63	10.06.80
408	B.T.	41	m	49.42	14.04.39	10.06.80
409	R.A.	34	m	34.28	21.10.45	10.06.80
410	S.P.	74	m	28.22	08.12.05	10.06.80
411	R.N.	55	m	36.79	07.04.25	10.06.80
412	S.K.	29	m	27.25	28.04.51	10.06.80
413	A.Y	29	m	28.94	01.02.51	10.06.80
414	W.W.	36	m	23.47	07.08.43	10.06.80
415	R.J.	27	m	27.33	18.11.52	10.06.80
416	T.W.	20	m	24.42	25.05.60	10.06.80
417	F.E.	51	m	28.44	22.08.28	10.06.80
418	C.M.	31	m	31.65	20.01.49	10.06.80
419	S.M.	36	m	29.19	03.10.43	10.06.80
420	F.P.	21	m	30.69	05.07.58	10.06.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
421	T.F.	48	m	29.12	28.05.32	10.06.80
422	G.M.	52	m	26.72	10.12.27	10.06.80
423	R.T.	40	m	25.57	28.03.40	10.06.80
424	H.J.	64	m	28.79	07.03.16	16.06.80
425	M.T.	38	m	20.51	17.09.41	16.06.80
426	E.O.	69	m	19.61	27.02.11	16.06.80
427	M.F.	48	m	30.15	07.10.31	16.06.80
428	W.K.	44	m	20.17	02.07.35	16.06.80
429	L.K.	50	m	22.77	03.04.30	16.06.80
430	C.M.	42	m	21.63	08.09.37	16.06.80
431	A.R.	73	m	31.45	18.03.07	16.06.80
432	C.F.	40	m	26.25	28.12.39	16.06.80
433	S.K.	66	m	35.09	16.06.14	16.06.80
434	N.L.	37	m	22.44	10.10.42	16.06.80
435	F.I.	47	m	33.79	06.10.32	16.06.80
436	G.P.	37	m	26.10	21.02.43	16.06.80
437	S.J.	35	m	19.53	25.06.44	16.06.80
438	I.K.	23	m	32.65	01.07.56	16.06.80
439	T.G.	74	m	24.07	09.12.05	16.06.80
440	K.A.	19	m	26.56	27.08.60	16.06.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
441	W.J.	47	m	30.73	03.12.32	16.06.80
442	S.H.	59	m	23.10	19.02.21	16.06.80
443	K.M.	55	m	28.22	25.12.24	16.06.80
444	T.A.	38	m	32.82	23.11.41	16.06.80
445	T.W.	48	m	31.11	24.09.31	16.06.80
446	D.M.	27	m	31.80	05.03.53	16.06.80
447	R.M.	28	m	19.08	16.01.52	16.06.80
448	S.W.	37	m	24.20	17.02.43	16.06.80
449	K.S.	44	m	36.01	15.06.36	16.06.80
450	B.M.	50	m	25.33	04.11.29	16.06.80
451	P.J.	29	m	26.47	16.06.51	16.06.80
452	K.W.	58	m	28.63	13.05.22	16.06.80
453	S.R.	55	m	23.54	15.09.24	16.06.80
454	P.J.	54	m	22.18	07.07.25	16.06.80
455	L.L.	37	m	20.06	03.11.42	16.06.80
456	D.H.	22	m	23.82	08.12.57	16.06.80
457	N.M.	22	m	27.08	07.04.58	16.06.80
458	A.J.	61	m	20.99	09.08.18	16.06.80
459	G.G.	59	m	23.95	05.07.20	16.06.80
460	R.R.	25	m	22.92	22.09.54	16.06.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
461	T.H.	40	m	23.24	29.12.39	16.06.80
462	W.K.	47	m	22.22	27.06.32	16.06.80
463	H.A.	75	m	27.78	01.05.05	16.06.80
464	R.N.	66	m	19.93	26.08.13	16.06.80
465	O.W.	27	m	27.74	24.04.53	16.06.80
466	M.J.	56	m	27.11	04.10.23	16.06.80
467	R.J.	60	m	29.86	31.03.20	16.06.80
468	E.F.	52	m	21.00	10.06.28	16.06.80
469	K.P.	41	m	27.54	25.10.38	16.06.80
470	S.H.	46	m	27.60	01.12.30	16.06.80
471	A.M.	57	m	32.43	02.01.23	20.06.80
472	S.H.	35	m	26.91	15.05.45	20.06.80
473	E.J.	68	m	26.20	24.03.12	20.06.80
474	G.M.	65	m	55.67	18.10.14	20.06.80
475	K.B.	42	m	27.32	17.04.38	20.06.80
476	S.E.	23	m	26.62	12.08.56	20.06.80
477	A.I.	38	m	21.17	05.01.42	20.06.80
478	R.E.	33	m	36.79	29.05.47	20.06.80
479	S.M.	41	w	37.02	20.07.38	20.06.80
480	S.S.	34	m	25.92	15.07.45	20.06.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
481	S.K.	83	m	25.84	22.08.06	20.06.80
482	C.I.	36	m	30.73	11.12.43	20.06.80
483	K.K.	59	m	26.27	11.10.20	20.06.80
484	N.M.	79	m	30.49	19.11.00	20.06.80
485	V.G.	36	m	27.83	09.04.44	20.06.80
486	S.W.	25	m	31.48	06.02.55	20.06.80
487	D.M.	80	m	33.94	20.11.99	20.06.80
488	K.E.	38	m	26.69	15.04.42	23.06.80
489	E.L.	59	m	33.34	22.07.20	23.06.80
490	B.M.	67	m	22.96	29.12.12	23.06.80
491	S.A.	55	m	28.63	10.08.24	23.06.80
492	H.A.	28	m	27.42	03.04.52	23.06.80
493	J.F.	46	m	24.74	13.09.33	23.06.80
494	S.J.	24	m	23.98	28.11.55	23.06.80
495	R.M.	32	m	23.98	28.10.47	23.06.80
496	N.H.	39	m	30.63	31.08.40	23.06.80
497	A.D.	24	m	18.19	30.09.55	23.06.80
498	F.R.	40	m	32.48	13.08.39	23.06.80
499	W.K.	61	m	27.98	19.03.19	23.06.80
500	S.H.	22	m	27.92	04.03.58	23.06.80

Lfde. Nr.	Initialen	Alter	Geschl. m/w	APRT	Geb.- Daten	Blut- entnahme
501	R.W.	32	m	31.49	28.04.48	24.06.80
502	A.K.	30	m	23.88	24.04.50	24.06.80
503	K.S.	52	m	23.69	28.01.28	24.06.80
504	J.W.	63	m	27.16	09.12.16	24.06.80
505	K.G.	20	m	23.49	30.05.60	24.06.80
506	A.G.	24	m	22.45	21.04.56	24.06.80
507	G.V.	54	m	27.65	09.07.25	24.06.80
508	R.M.	22	m	27.64	07.01.58	24.06.80
509	W.J.	67	m	23.79	30.01.13	24.06.80
510	L.M.	35	m	22.21	26.04.45	24.06.80
511	S.B.	68	m	22.70	26.05.12	24.06.80
512	J.A.	30	m	21.68	19.08.49	24.06.80
513	R.L.	55	m	23.71	10.12.24	24.06.80
514	L.R.	24	m	20.54	13.10.55	24.06.80
515	T.K.	42	m	19.60	16.03.38	24.06.80
516	H.M.	44	m	27.46	08.02.36	24.06.80
517	Ü.S.	56	m	21.76	21.04.24	24.06.80
518	Z.W.	37	m	21.70	31.01.43	24.06.80
519	R.M.	45	m	21.56	28.04.35	24.06.80
520	D.C.	57	m	23.33	17.09.22	24.06.80
521	R.K.	19	m	21.51	11.07.60	24.06.80
522	S.W.	17	m	23.76	05.06.63	24.06.80
523	O.A.	47	m	28.12	02.11.32	24.06.80
524	M.G.	53	m	24.44	28.05.27	24.06.80

A r n o l d WJ

- Purine salvage enzymes, in Uric Acid
WN Kelley, IM Weiner (eds). Berlin: Springer-Verlag,
(1978), p. 61

A r n o l d WJ, Kelley WN

- Adenine phosphoribosyltransferase, in Methods in
Enzymology, 51
PA Hoffee, ME Jones (eds). New York: Academic Press,
(1978), p. 568

B a k a y B, Telfer MA, Nyhan WL

- Assay of hypoxanthineguanine and adenine phosphoribosyl-
transferases. A simple screening test for the Lesch-Nyhan
syndrome and related disorders of purine metabolism.
Biochem Med 3: 230 (1969)

B a r r a t t TH, Simmonus HA, Cameron JS, Potter CF,
Rose GA, Arkell DG, Williams DI

- Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase.
A third case presenting as renal stones in a young child.
Arch Dis Child 54: 25 (1975)

B a r t l e t t GR

- Formation of oxyadenine metabolites in the rabbit after
intravenous administration of adenine.
Transfusion 17: 351, (1972)

B a r t l e t t GR

- Metabolism of intravenously administered adenine and
inosine in the rabbit, in Preservation and Red Blood
Cells, H Chaplin Jr, EK Jaffe, C Lenford, CR Valeri
(eds).
Washington DC: Natl Acad Sci, (1973) p. 215

B a r t l e t t GR

- Metabolism by man of intravenously administered adenine.
Transfusion 17: 367, (1977)

B e y e r P, Bieth D, Lutz D, Geisert J, Boilletot A

- Une nouvelle observation du syndrome de Lesch-Nyhan:
essai de traitement par l'adénine.
Arch Fr Pediatr 32: 293 (1975)

B o r d e n M, Nyhan WL, Kakay B

- Increased activity of adenine phosphoribosyltransferase
in erythrocytes of normal newborn infants.
Pediatrics Res 8: 31, (1974)

- C a m e r o n JS, Simmonds HA, Cadenhead A, Farebrother D
- Metabolism of intravenous adenine in the pig: in Purine Metabolism in Man II, 76A, MM Miller, E Kaiser, JE Seegmiller (eds). New York: Plenum Press, p. 496 (1977)
- C a r t i e r P, Hamet M
- Les activités purine-phosphoribosyltransférases des globules rouges humains. Technique de dosage. Clin Chim Acta 20: 205, (1968)
- C a r t i e r P, Hamet M
- Une nouvelle maladie métabolique: le déficit complet en adénine-phosphoribosyltransférase avec lithiase de 2,8-dihydroxyadénine. C R Acad Sci Paris 279: 893, (1974)
- C a r t i e r P
- Les déficits enzymatiques du métabolisme des purines. Symposium Interdisciplinaire sur l'hyperuricémie, Paris. p. 160, (1975)
- C a r t i e r P, Hamet M, Perignon JL
- Lithiase urinaire de l'enfant. Possibilité d'un déficit héréditaire en adénine phosphoribosyltransférase. Nouv Presse Med 9 1767, (1980)
- C a r t i e r P, Hamet M, Vincens A, Perignon JL
- Complete adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency in two siblings: report of a new case, Purine Metabolism in Man III, 122 A, A Papado, RWE Watts, CHM De Bruyn (eds). New York: Plenum Press, p. 343 (1980)
- C a r t i e r PH
- Adenine uptake by isolated rat thymocytes. J Biol Chem 255: 4574, (1980)
- C e c c a r e l l i M, Ciompi ML, Pasero G
- Acute renal failure during adenine therapy in Lesch-Nyhan syndrome, in Purine Metabolism in Man 41 B, O Sperling, A De Vries, JB Wangaarden (eds). New York: Plenum Press, p. 671 (1974)

C l i f f o r d AJ, Story DL

- Levels of purines in foods and their metabolic effects in rats.
J Nutr 106: 435, (1975)

C o h e n A, Doyle D, Martin DW Jr., Ammann AJ

- Abnormal purine metabolism and purine overproduction in a patient deficient in purine nucleoside phosphorylase.
Engl J Med 295: 1449, (1976)

C o x RP, Krauss MR, Balis ME, Dancis J

- Mouse fibroblasts A9 are deficient in HGPRT and APRT.
Am J Hum Genet 26: 272, (1974)

C r e m e r HU, D. Hötzel, J. Kühnau

- Band I -Biochemie und Physiologie der Ernährung-
Stoffwechsel der Purine und Pyrimidine,
W. Grobner, N. Zollner, S 341, (1980)

D e a n BH, Watts RWE, Westwick WJ

- Human erythrocyte AMP pyrophosphate phosphoribosyltransferase (EC 2.4.2.7)
Febs Lett 1: 179, (1968)

D e a n BM, Perrett D

- Studies on adenine and adenosine metabolism by intact human erythrocytes using highperformance liquid chromatography.
Biochim Biophys Acta 437: 1, (1976)

D e a n BH, Perrett D, Simmonds HA, Sahota A, Van Acker KJ

- Adenine and adenosine metabolism in intact erythrocytes deficient in adenosine monophosphate - pyrophosphate phosphoribosyltransferase: a study of two families.
Clin Sci Molec Med 55: 407, (1978)

D e b r a y H, Cartier P, Temstet A, Cendron J

- Child's urinary lithiasis revealing a complete deficit in adenine phosphoribosyltransferase.
Pediatr Res 10: 762, (1976)

D e B r u y n CHMM, OEI TL

- Incorporation of purine bases by intact red blood cells, in Purine Metabolism in Man II, 768, MM Müller, E Kaiser, JE Seegmiller (eds).
New York: Plenum Press, p. 139, (1977)

- D e l b a r r e F, Auscher C, Amor B, de Gery A, Cartier P, Hamet M
- Gout with adenine phosphoribosyltransferase deficiency. Biomed 21: 82, (1974)
- D e m u s A, Kaiser W, Schaub J
- The Lesch-Nyhan Syndrome. Metabolic studies during administration of adenine. Eur J Pediatr. 114: 119, (1973)
- D e S c h e e p p e r R
- Een methode voor de bepaling van adenine-fosforibosyltransferase in diploïde huidfibroblasten van de mens, unpublished observations, (1980)
- D e v e n u t o F, Wilson SM, Billings TA, Shields CE
- In vivo distribution of injected ¹⁴C-dioxyadenine in tissues and organs of normal rats. Transfusion 16: 24, (1976)
- D e V e r d i e r CH, Ericson A, Niklasson F, Westman M
- Adenine metabolism in man. 1. After intravenous and peroral administration. Scand J Clin Lab Invest 37: 567, (1977)
- E l i o n GB, Benezra FM, Beardmore TD, Kelley WA
- Studies with allopurinol in patients with impaired renal function, in Purine Metabolism in Man III, 122 A, A Rapado, RWE Watts and CHB De Bruyn (eds). New York: Plenum Press, p. 263, (1980)
- E m m e r s o n BT, Gordon RB, Thompson L
- Adenine phosphoribosyltransferase deficiency: its inheritance and occurrence in a female with gout and renal disease. Aust N Z J Med 5: 440, (1975)
- E r i c s o n A, Groth T, Niklasson F, De Verdier C-H
- Plasma concentration and renal excretion of adenine and 2,8-dihydroxyadenine after administration of adenine in man. Scand J Clin Lab Invest 40: 1, (1980)
- F a l k JS, Lindblad GT, Westman BJM
- Histopathological studies on kidneys from patients treated with large amounts of blood preserved with ACU-Adenine. Transfusion 12: 376, (1972)

F a r e b r o t h e r DA, Pincott JR, Simmonds HA,
Warren DJ, Dillon MJ, Cameron JS

- Uric acid crystal induced nephropathy: evidence for a specific renal lesion in a gouty kindred.
J Pathol: in press, (1981)

F e r r o AJ, Wrobec NC, Nicolette JA

- 5'-methylthioribose-1-phosphate: A product of partially purified rat liver 5'-methylthioadenosine phosphorylase activity.
Biochim Biophys Acta 570: 65, (1979)

F e r r o AJ, Vandenbark AA, Marchitto K

- The role of 5'-methylthioadenosine phosphorylase in 5'-methylthioadenosine-mediated inhibition of lymphocyte transformation.
Biochim Biophys Acta 588: 294, (1979)

F o x IH, Meade JC, Kelley WN

- Adenine phosphoribosyl-transferase deficiency in man. Report of a second family.
Am J Med 55: 614, (1973)

F o x IH, Kelley WN

- Observations of altered intracellular phosphoribosyl-pyrophosphate (PP-ribose-P) in human diseases, in Purine Metabolism in Man, 418, O Sperling, A de Vries and JB Wyngaarden (eds).
New York: Plenum Press, (1974), p. 471

F o x IH, Dotten DA, Marchant PJ, Lacroix S

- Acquired increases of human erythrocyte purine enzymes.
Metabolism 25: 571, (1976)

F o x IH, La Croix S, Planet G, Moore M

- Partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase in man.
Medicine 56: 515, (1977)

G o r d o n RB, Thompson L, Emmerson BT

- Erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate concentrations in heterozygotes for hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase deficiency.
Metabolism 23: 921, (1974)

G r e e n e ML, Boyle JA, Seegmiller JE

- Substrate stabilisation: Genetically controlled reciprocal relationship of two human enzymes.
Science 167: 587, (1970)

Greenwood MC, Simmonds HA, Richardson R, Jefferson I, Pincott J, Metreweli C, Ransley P, Barratt TM, Dillon MJ

- Renal failure due to 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis. Unpublished observations, (1980)

Hamet M

- Le Microdosage de L'adénine par une méthode de cinétique enzymatique-dilution isotopique. Ann Biol Clin 33: 131, (1975)

Hamet M, Bonissol C, Cartier P

- Activities of enzymes of purine and pyrimidine metabolism in nine mycoplasma species, in Purine Metabolism in Man III, 1228, A Rapado, RWE Watts, CHAM De Bruyn (eds). New York: Plenum Press, 2. 231, (1980)

Henderson JF, Gadd REA, Palser HM, Hori M

- Mechanisms of inhibition of adenine phosphoribosyltransferase by adenine nucleosides and nucleotides. Can J Biochem 46: 573, (1969)

Henderson JF, Hori M, Palser HM, Gadd REA

- Kinetic studies of inhibition of adenine phosphoribosyltransferase by guanylate. Biochem Biophys Acta 268: 70, (1972)

Henderson JF, Scott FW

- Inhibition of animal and invertbrate cell growth by naturally occurring purine bases and ribonucleosides. Pharmacol Ther 8: 539, (1980)

Hershfield KS, Snyder FF, Seegmiller JE

- Adenine and adenosine are toxic to human lymphoblast mutants defective in purine salvage enzymes. Science 197: 1284, (1977)

Hochstadt - Ozer J, Stadtman ER

- The regulation of purine utilisation in bacteria. J Biol Chem 246: 5312, (1971)

Holden JA, Meredith GS, Kelley WN

- Human adenine phosphoribosyltransferase affinity purification, subunit structure, amino acid composition and peptide mapping. J Biol Chem 254: 6951, (1979)

I t i a b a K, Melancon SB, Dallaire L, Crawhall JC

- Adenine phosphoribosyltransferase deficiency in association with subnormal hypoxanthine phosphoribosyltransferase in families of Lesch-Nyhan patients. Biochem Med 19: 252, (1978)

J ä n n e J, Poso H, Raina A

- Polyamines in rapid growth and cancer. Biochim Biophys Acta 473: 241, (1978)

J e r u s h a l m y Z, Sperling O, Pinkhas J, Krynska M, de Vries A

- Enzymes of purine metabolism in platelets: phosphoribosylpyrophosphate synthetase and purine phosphoribosyltransferases. Adv Exp Med Biol 41: 159, (1973)

J o h n s o n LA, Gordon RB, Emmerson BT

- Adenine phosphoribosyltransferase: a simple spectrophotometric assay and the incidence of mutation in the normal population. Biochem Genet 15: 256, (1977)

J o n e s GE, Sargent PA

- Mutants of cultured chinese hamster cells deficient in adenine phosphoribosyltransferase. Cell 2: 43, (1974)

J o o s t J, Doppler W

- The 2,8-dihydroxyadenine stone in Childhood. Urology, in press, (1981)

K a s t n e r Christa

- Ein Fall von Gicht im Kindesalter. Beziehung zum "Syndrom der cerebralen Schädigung und Hyperurikämie bzw. Gicht" (Lesch-Nyhan Syndrom) S 1 - S 37, (1968)

K e l l e y WN

- Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in the Lesch-Nyhan syndrome and gout. Fed Proc 27: 1047, (1968)

K e l l e y WN, Levy RI, Rosenbloom FM, Henderson JF, Seegmiller JE

- Adenine phosphoribosyltransferase deficiency - a previously undescribed genetic defect in man. J Clin Invest 47: 2281, (1968)

K e l l e y WN, Greene ML, Rosenbloom FM, Henderson JF, Seegmiller JE

- Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout.
Ann Intern Med 70: 155, (1969)

K e l l e y WN, Wyngaarden JB

- Effect of dietary purine restriction allopurinol and oxipurinol on urinary excretion of ultraviolet absorbing compounds.
Clin Chem 16: 707, (1970)

K e l l e y WN

- Studies on the adenine phosphoribosyltransferase enzyme in human fibroblasts lacking hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase.
J Lab Clin Med 77: 33, (1971)

K l a i n GJ, Meikle AW, Sullivan FJ, Rogers GB

- Metabolic effects of dietary adenine on kidney of rats.
Fed Proc 29: 366 (1970) (abs)

K o z a k C, Nichols E, Ruddle FH

- Gene linkage analysis in the mouse by somatic cell hybridization: assignment of adenine phosphoribosyltransferase to chromosome B and α -galactosidase to the X-chromosome.
Somat Cell Genet 1: 371, (1975)

K r e d d i c h NM

- Personal communication, (1980)

K r e n i t s k y TA, Papaioannou R, Elion GB

- Human hypoxanthine phosphoribosyltransferase. 1. Purification, properties and specificity.
J Biol Chem 244: 1263, (1969)

K r e n i t s k y TA, Neil SM, Elion GE, Hitchings GH

- Adenine phosphoribosyltransferase from monkey liver.
J Biol Chem 244: 4779, (1969)

K u s a n o T, Long C, Green H

- A new reduced human-mouse somatic cell hybrid containing the human gene for adenine phosphoribosyltransferase.
Proc Natl Acad Sci USA 68: 82, (1971)

K u r o d a I, Miki T, Kiyohara H, Usami M, Nakamura T, Kotake T, Takemoto M, Sonoda T

- Urolithiasis composed of 2,8-dihydroxyadenine due to partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase.
Jap J Urol 71: 283, (1980)

L i n d b l a d G, Jansson G, Falk J

- Adenine toxicity: A three-week intravenous study in dogs.
Acta Pharmacol toxicol 32: 246, (1973)

M a r i n o B, Giannelli F

- Gene dosage effect in Human trisomy
16. Nature 256: 204, (1975)

M a r k o P, Gerlach E, Zimmer HG, Pechan I, Cremer T,
Trendelenburg C

- Interrelationship between salvage pathway and synthesis
de novo of adenine nucleotides in kidney slices.
Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 350: 1669, (1969)

M e h n e r t, Förster

- S. 455, (1975)

H i l l s CG, Schmalstieg FC, Trimmer KB, Goldman AS,
Goldblum RH

- Purine Metabolism in adenosine deaminase deficiency.
Proc Natl Acad Sci USA 73: 2867, (1976)

M i n k o w s k i O,

- Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harn-
säure bei Säugetieren.
Arch Exp Pathol Pharmacol 41: 375, (1898)

M o w b r a y S, Watson B, Harris H

- A search for electrophoretic variants of human adenine
phosphoribosyltransferase.
Ann Hum Genet 36: 153, (1972)

M u r r a y AW, Wong PCL

- Stimulation of adenine phosphoribosyltransferase by
adenosine triphosphate and other nucleoside triphosphates.
Biochem J 104: 669, (1967)

M u k i G, Lever J, Seegmiller JE

- Biochemical characteristics of 8-azaguanine resistant
human lymphoblast mutants selected in vitro, in Purine
Metabolism in Man, 41 B, O Sperling, A De Vries, JB
Wyngaarden (eds).
New York: Plenum Press, p. 255 (1974)

N e w c o m b e David S MD

- S 8 - 13, Kap. 3,5,6,7
S 15, Lit. Rosenbloom et al. (1968)

N e w c o m b e David S MD

- Inherited Biochemical Disorders and Uric Acid Metabolism
S. 1

P e c k CC, Bailey FJ, Moore GL

- Enhanced solubility of 2,8-dioxyadenine (DOA) in human urine.
Transfusion 17: 383, (1977)

P e g g AE, Williams-Ashman HG

- Phosphate-stimulated breakdown of 5'-methylthioadenosine by rat ventral prostate.
Biochem J 115: 241, (1969)

P i p e r Wolfgang

- Purinstoffwechsel: Innere Medizin, S. 302 ff.
Springer Verlag, (1974)

R a v i o KO, Seegmiller JE

- The role of phosphoribosyltransferases in purine metabolism, in Current Topics in Cellular Regulation, BL Horecker, Ek Stadtman (eds).
London: Academic Press, p. 201, (1970)

R e v e i l l a u d RJ, Daudon M, Protat MF, Vincens A, Graveleau D

- Lithiase 2,8-dihydroxyadéninique: un nouveau cas dépisté par analyse infra-rouge.
Bouv Presse Med B: 2965, (1979)

R e v e i l l a u d RJ, Daudon M, Protat MF, Ayrole G, Vinther-Harder V

- Purine Metabolism and urolithiasis.
Kidney Int 3: 452, (abs) (1979)

R e u s e r AJJ, Mintz B

- Mouse teratocarcinoma mutant clones deficient in adenine phosphoribosyltransferase and developmentally pluripotent.
Somat Cell Genet 5: 781, (1979)

R i v a r d G, Izadi P, Lazerson J, McLaren JD, Parker C, Fish CH

- Functional and metabolic studies of platelets from patients with Lesch-Nyhan syndrome.
Br J Haematol 31: 245, (1975)

R o s e n b l o o m FM, Kelley WN, Miller J, Henderson JF, Seegmiller JE

- Inherited disorder of purine metabolism. Correlation between central nervous system dysfunction and biochemical defects.
J A M A 202: 103, (1967)

R o t h GJ, Moore CL, Kline WE, Poskitt TR

- The renal effect of intravenous adenine in humans.
Transfusion 15: 116, (1975)

R u b i n CS, Balis ME, Piomelli S, Berman PH, Dancis J

- Elevated AMP pyrophosphorylase activity in congenital IMP pyrophosphorylase deficiency (Lesch-Nyhan disease).
J Lab Clin Med 74: 732, (1969)

S a h o t a A, Simmonds HA

- Unpublished observations, (1960)

S a h o t a A, Simmonds HA, Potter CF, Watson JG, Hugh-Jones K, Perrett D

- Adenosine and deoxyadenosine metabolism in the erythrocytes of a patient with adenosine deaminase deficiency, in Purine Metabolism in Man III, 122 A, A Rapado, RWE Watts, CHNM De Bruyn (eds).
New York: Plenum Press: p. 397, (1980)

S c h a b e l F, Doppler W, Hirsch-Kauffmann M, Glattl J, Schweiger M, Berger H, Heinz-Erian P

- Hereditary deficiency of adenine phosphoribosyltransferase.
Paediatr Paedol 15: 233, (1980)

S c h n e e b u r g e r W, Bach D, Hesse A, Vahlensieck W

- Circadian excretion of uric acid on a standard diet and purine load in Ca-Oxalate stone formers and healthy controls, in Urolithiasis Research.
New York: Plenum Press, in press, (1980)

S e e g m i l l e r JE, Rosenbloom FM, Kelley WN

- An enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive prine synthesis.
Science 155: 1682, (1967)

S e e g m i l l e r JE, Klinenberg JR, Miller J, Watts RWE

- Suppression of glycine ¹⁵H incorporation into urinary uric acid by adenine-6-¹³C in normal and gouty subjects.
J Clin Invest 47: 1193, (1968)

See g m i l l e r J E

- Genetic defects in Human purine metabolism leading to urolithiasis, in Urolithiasis Research, H Fleisch, WG Robertson, LH Smith, W Vahlensieck (eds). New York: Plenum Press, p. 147, (1976)

S h a p i r o S

- Allopurinol and bone-marrow depression. Lancet 2: 412, (1974) (letter).

S h i e l d s C E, Lopas H, Birndorf R I

- Investigation of nephrotoxic effects of adenine and its metabolic product 2,8-dioxyadenine, on primates (Macaca Irus). J Clin Pharmacol 10: 316, (1970)

S i m m o n d s H A, Van Acker K J, Cameron J S, Snedden L

- The identification of 2,8-dihydroxyadenine, a new component of urinary stones. Biochem J 157: 485, (1976)

S i m m o n d s H A, Van Acker K J, Cameron J S, Snedden L

- A new cause of urinary calculi: 2,8-dihydroxyadenine stones in supposed "uric acid" crystalluria, in Urolithiasis Research, H Fleisch, WG Robertson, LH Smith, W Vahlensieck (eds). New York: Plenum Press, p. 517, (1976)

S i m m o n d s H A, Van Acker K J, Cameron J S, McBurney A

- Purine excretion in complete adenine phosphoribosyltransferase deficiency, in Purine Metabolism in Man II, 763, MF Müller, E. Kaiser, JE Seegmiller (eds). New York: Plenum Press, p. 304, (1977)

S i m m o n d s H A, Sahota A, Potter C F, Cameron J S

- Purine Metabolism and immunodeficiency: urinary purine excretion as a diagnostic screening test in adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase deficiency. Clin Sci and Molec Med 54: 579, (1978)

S i m m o n d s H A, Potter C F, Sahota A, Cameron J S, Rose G A, Barratt T X, Williams D I, Arkell D G, Van Acker K J

- Adenine phosphoribosyltransferase deficiency presenting with supposed uric acid stones; pitfalls of diagnosis. J R Soc Med 71: 791, (1978)

S i m m o n d s HA

- 2,8-dihydroxyadeninuria, or when is a uric acid stone not a uric acid stone?
Clin Nephrol 12: 195, (1979)

S i m m o n d s HA

- Harnsteine bei Kindern.
M M W 121: 1654 (1979)

S i m m o n d s HA, Van Acker KJ, Potter CF, Webster DR, Kasidas GP, Rose GA

- Influence of purine content of diet and allopurinol on uric acid and oxalate excretion levels, in Urolithiasis Research.
New York: Plenum Press, (In Press), (1980)

S i m m o n d s HA, Cameron JS, Dillon MJ, Barratt TM, Van Acker KJ

- "Uric acid" stones in children - problems of diagnosis and treatment in a new defect - adenine phosphoribosyltransferase deficiency. In Proceedings of Workshop on Uric Acid Lithiasis, Tel Aviv, in press, (1980)

S i m m o n d s HA, Webster DR, Becroft DHC, Potter CF

- Purine and pyrimidine metabolism in hereditary orotic aciduria: some unexpected effects of allopurinol.
Eur J Clin Invest 10: 333, (1980)

S i m m o n d s HA, Barratt TM, Webster DR, Sahota A, Van Acker KJ, Cameron JS, Dillon MJ

- Spectrum of 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis in complete APRT deficiency, in Purine Metabolism in Man III, 122A, A Rapado, RWE Watts, CHHM De Bruyn (eds).
New York: Plenum Press, p. 337, (1980)

S m i t h JL, Omura GA, Krakoff JH, Balis EM

- IMP: and AMP: pyrophosphate phosphoribosyltransferase in leukemic and normal human leucocytes.
Proc Soc Exp Biol Med 136: 1299, (1971)

S n y d e r FF, Henderson JF

- Alternative pathways of deoxyadenosine and adenosine metabolism.
J Biol Chem 248: 5899, (1973)

S p e c t o r EB, Hershfield MS, Seegmiller JE

- Purine reutilisation and synthesis de novo in long term human lymphocyte cell lines deficient in adenine phosphoribosyltransferase activity.
Somat Cell Genet 4: 253, (1978)

S r i v a s t a v a SK, Beutler E

- Purification and kinetic studies of adenine phosphoribosyl-transferase from human erythrocytes
Arch Biochem Biophys 142: 426, (1971)

S r i v a s t a v a SK, Villacorte D, Beutler E

- Correlation between adenylate metabolising enzymes and adenine nucleotide levels of erythrocytes during blood storage in various media.
Transfusion 12: 190, (1972)

S t e r n IJ, Cosmas F, Garvin PJ

- The occurrence and binding of 2,8-dioxyadenine in plasma.
Transfusion 13: 382, (1972)

S t e v e n s WJ, Peetermans ME, Van Acker KJ

- Immunological investigation in adenine phosphoribosyl-transferase (APRT) deficiency.
Clin Exp Immunol 36: 364, (1979)

T a y l o r MW, Pipkorn JH, Tokito MK, Pozzatti RD Jr

- Purine mutants of mammalian cell lines: III. control of purine biosynthesis in adenine phosphoribosyltransferase mutants of CHO cells.
Somat Cell Genet 3: 195, (1977)

T a y l o r JW, Hershey HV

- Purification and characterisation of mammalian adenine phosphoribosyltransferases, in Purine Metabolism in Man III, 122B, A Rapado, RWE Watts, CHEN de Bruyn (eds).
New York: Plenum Press, p. 130, (1980)

T h o m a s CB, Arnold WJ, Kelley MN

- Human adenine phosphoribosyltransferase.
J Biol Chem 248: 2529, (1973)

T i s c h f i e l d JA, Ruddle FH

- Assignment of the gene for adenine phosphoribosyltransferase to human chromosome 16 by mouse-human somatic cell hybridisation.
Proc Natl Acad Sci USA 71: 45, (1974)

T i s c h f i e l d JA, Trill JJ, Lee Yk, Coy K, Taylor MW

- Genetic instability at the adenine phosphoribosyltransferase locus in mouse L-cells. Proc Natl Acad Sci USA, in press, (1980)

V a n A c k e r KJ, Simmonds HA, Cameron JS

- Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase: report of a family, in Purine Metabolism in Man II, 76A, MM Müller, E. Kaiser, JE Seegmiller (eds). New York: Plenum Press, p. 295, (1977)

V a n A c k e r KJ, Simmonds HA, Potter CF, Cameron JS

- Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase: Report of a family.
N Engl J Med 297: 127, (1977)

V a n A c k e r KJ, Simmonds HA

- Erfelijke Adenine fosforibosyltransferase (APRT) deficiëntie.
Tidschr Geneeskunde 36: 497, (1980)

V a n A c k e r KJ, Simmonds HA, Pottler CF, Sahota A

- Inheritance of adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency, in Purine Metabolism in Man, III, 122A, A Rapado, RWE Watts, CHM De Bruyn (eds). New York: Plenum Press, p. 349, (1980)

V a n d e r Z e e SPM, Lommen EJP, Trijbels JMF, Schretlen Edam

- The influence of adenine on the clinical features and purine metabolism in the Lesch-Nyhan syndrome.
Acta Paediatr Scand 59: 259, (1970)

W a t t s RWE, McKernan RU, Brown E, Andrews TH, Griffiths HI

- Clinical and biochemical studies on treatment of Lesch-Nyhan syndrome.
Arch Dis Child 49: 693, (1974)

W e s t m a n BJM

- Serum creatinine and creatinine clearance after transfusion with ACD-Adenine blood and ACD blood.
Transfusion 12: 371, (1972)

W i l s o n JM

- Unpublished observations, (1980)

W i t n e y FK, Taylor MW

- Role of adenine phosphoribosyltransferase in adenine uptake in wild-type and APRT mutants of CHO.
Biochem Genet 16: 917, (1978)

W o o d AW, Becker HA, Seegmiller JE

- Purine nucleotide synthesis in lymphoblasts cultured from normal subjects and a patient with Lesch-Nyhan syndrome.
Biochem Genet 9: 261, (1973)

W o o d AW, Becker HA, Minna JD, Seegmiller JE

- Purine metabolism in normal and thioguanine-resistant neuroblastoma.
Proc Natl Acad Sci USA 70: 3880, (1973)

W y n g a a r d e n JB, Dunn JT

- 8-hydroxyadenine as the metabolic intermediate in the oxidation of adenine to 2,8-dihydroxyadenine by xanthine oxidase.
Arch Biochem Biophys 70: 150, (1957)

W y n g a a r d e n JB, Seegmiller JE, Laster L, Blair AE

- Utilisation of hypoxanthine, adenine and 4-amino-5-imidazolecarboximide for uric acid synthesis in man.
Metabolism 8: 455, (1959)

W y n g a a r d e n JB

- Phosphoribosyltransferase (PRT) and adenine PRT (A-PRT) deficiency states in man - new inborn errors of purine metabolism.
Ann Int Med 70: 229, (editorial), (1969)

Y a m a n o t o M.

- Personal communication, (1980)

Y i p LC, Dancis J, Mathieson B, Balis HE

- Age-induced changes in adenosine monophosphate pyrophosphate phosphoribosyltransferase and inosine monophosphate pyrophosphate phosphoribosyltransferase from normal and Lesch-Nyhan erythrocytes.
Biochemistry 13: 2558, (1974)

Z i m m e r m a n TP, Gersten NB, Ross AF, Miesch RP

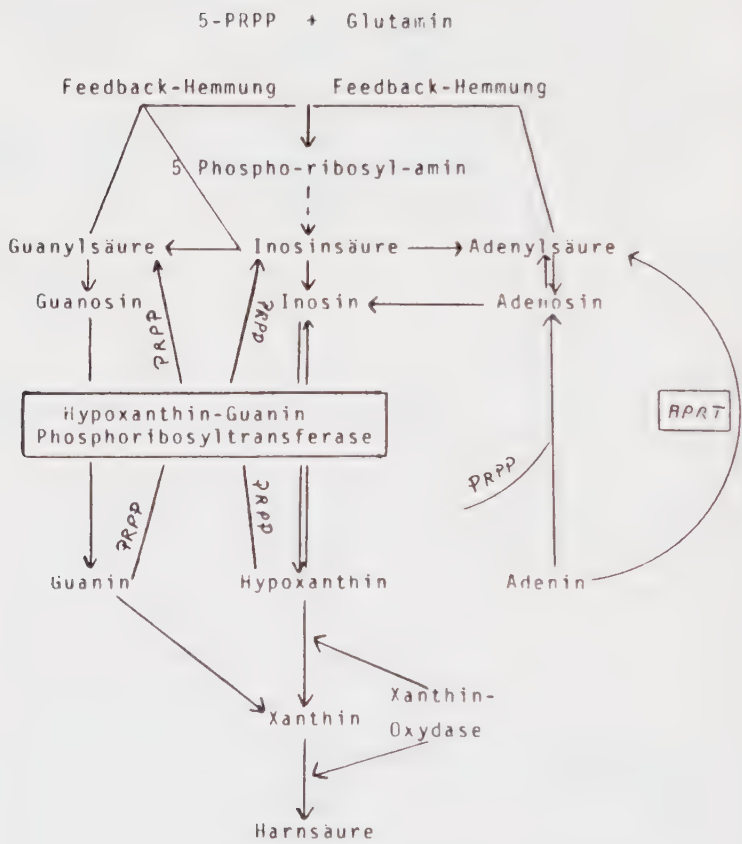
- Adenine as a substrate for purine nucleoside phosphorylase
Can J Biochem 49: 1050, (1971)

Z i m m e r m a n TP, Wolbert G, Duncan GS, Elion GB

- Adenosine analogues as substrates and inhibitors of S-adenosylhomocysteine hydrolase in intact lymphocytes. Biochemistry 19: 2252, (1980)

Z y l k a JM, Plagemann PGW

- Purine and pyrimidine transport by cultured Novikoff cells. Specificities and mechanism of transport and relationship to phosphoribosylation. J Biol Chem 250: 5756, (1975)



L E G E N D E
zu den Figuren 1 - 3

In den folgenden Figuren werden die untersuchten Patienten in

Figur 1 als Gesamtkollektiv,

Figur 2 aufgetrennt nach Geschlecht nur Frauen

Figur 3 aufgetrennt nach Geschlecht nur Männer

graphisch bezüglich ihrer Anzahl und APRT-Aktivitätswerte dargestellt.

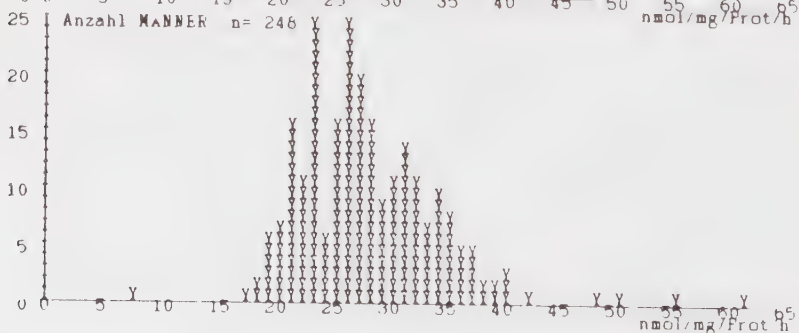
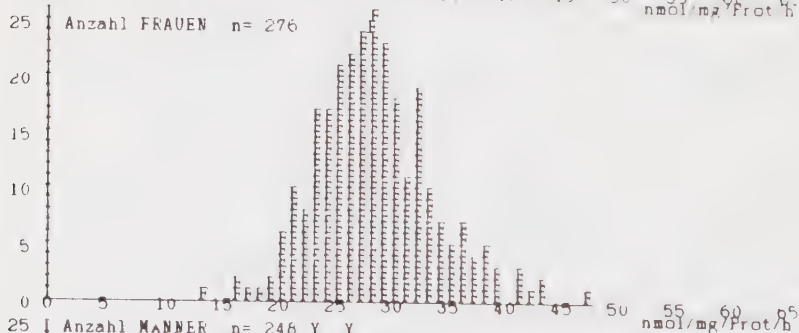
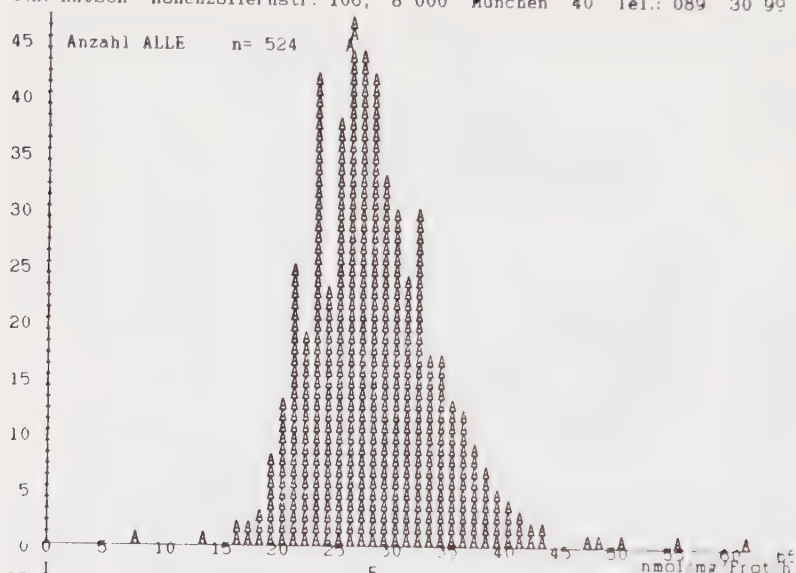
Die Benennung des APRT-Aktivitätswertes erfolgt in nmol/mg Protein/h.

Klasse 7 umfaßt Werte von 6,5 bis 7,5. Fällt ein Wert auf eine Klassengrenze, wird er der nächsthöheren Klasse zugeschlagen.

In Figur 4 - 6 ist zusätzlich das Durchschnittsalter der einzelnen Gruppen eingezeichnet.

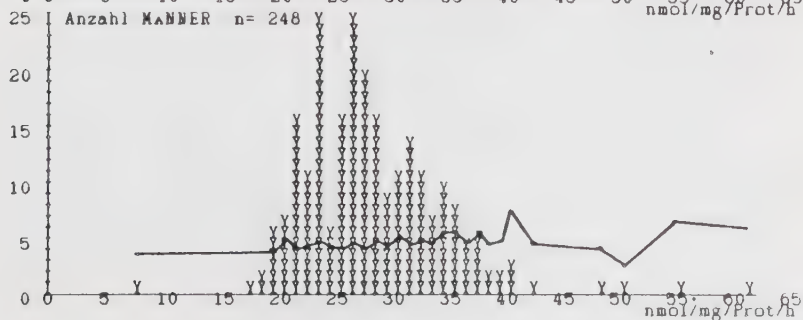
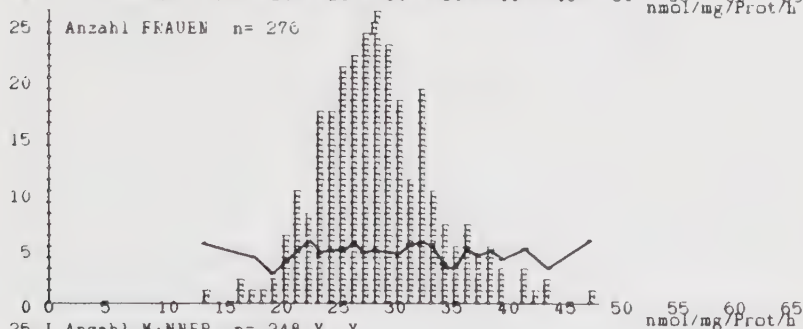
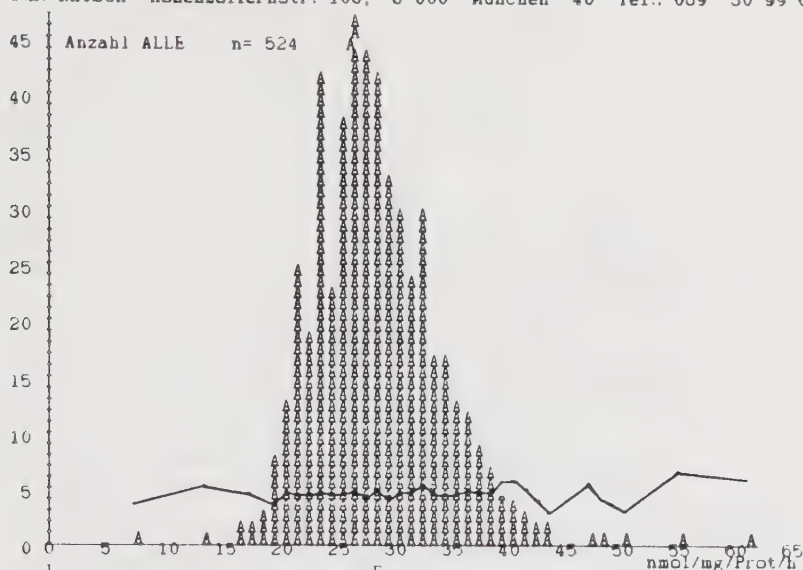
Die Einteilung auf der Y-Achse ist in diesen Fällen mit 10 zu multiplizieren.

W.H. RAUSCH Hohenzollernstr. 106, 8 000 München 40 Tel.: 089 30 99 65



Anhang 2b

W.H. RAUSCH Hohenzollernstr. 106, 8 000 München 40 Tel.: 089 30 99 65



Johnson, Gordon, and Timmerman

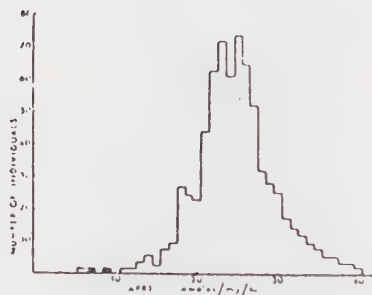


Fig. 3. Distribution of APTT activity in 700 healthy volunteer subjects. The subjects marked in black were less than 3 sd below the mean.

L e b e n s l a u f

Mein Name ist Wilfried Horst Rausch. Am 28.04.1948 wurde ich in München als Sohn des Versicherungsangestellten Otto Rausch, geb. 06.11.1908 und der Sprachenlehrerin Maria Rausch, geb. 26.12.1916, geborene Seiler, geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in München-Feldmoching, wo ich mit 6 Jahren in die Volksschule Feldmoching, an der ich 2 Jahre bis zum Umzug nach München in die Gabelsbergerstraße, blieb, eingeschult wurde.

Nach 2 weiteren Jahren in der Volksschule an der Gabelsbergerstraße ging ich in das humanistische Ludwigsgymnasium, das damals Gastschule an der Rupprecht-Oberrealschule war. Nach dem Umzug der Schule in die Fürstenriederstraße wechselte ich an das humanistische Theresiengymnasium in den neusprachlichen Zweig.

1970 machte ich dort das Abitur und wurde gleich darauf im Juli eingezogen. Die ursprünglich geplante Ausbildung zum Pionier in Ingolstadt lehnte ich ab. Ich kam daraufhin zum Sanitätsdienst der Bundeswehr:

Grundausbildung in der Waldmannkaserne in München (Soldat)
Versetzung Stammkompanie Sanitätsakademie in München
Erste-Hilfe-Kurs in Neuburg/Donau
Geschäftszimmersoldat bei Oberfeldarzt Dr. Mutschler
Krankenpflegerausbildung
Krankenpflegepraktikum in der chirurgischen und inneren Station des Schwabinger Krankenhauses

Natoübung "Hellenic Express" in Griechenland
Ausbilder in der Warnerkaserne in München, I. Inspektion
Beförderung zum Unteroffizier

Da ich nach Beendigung meiner 2-jährigen Dienstzeit noch immer keinen Studienplatz hatte, leistete ich drei Wehrübungen mit je drei Monaten in der Feldzahnstation der Sanitätsakademie in München bei Oberfeldarzt Dr. Schatz ab und wurde zum Fähnrich befördert.

Nachdem ich noch immer keinen Studienplatz erhalten hatte, verließ ich die Bundeswehr und begann das Studium in München an der Ludwig-Maximilian-Universität im Wintersemester 1973 in den Fachern Physik und Chemie Lehramt.

1974 bekam ich endlich eine Zulassung zum Fach Zahnheilkunde in Mainz. Diese lehnte ich ab und bekam im nächsten Semester, nach nunmehr viereinhalb Jahren, endlich die Zulassung in München.

1977 begann ich die vorliegende Dissertation mit 200 vereinhalten Versuchen. 1979 zog das Labor in der Schillerstraße, in dem ich arbeitete, um in neue Räume in die Pettenkoferstraße. 1980 legte ich das Staatsexamen im Fach Zahnheilkunde ab und schloß den experimentellen Teil der Dissertation bei der ich nun 500 Versuche ablegen mußte, im Rahmen eines Promotionssemesters ab. 1980 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Medizin in München und belegte die fehlenden Kurse (Psychologie und Nachpräparieren in Anatomie) in den beiden folgenden Semestern (Wintersemester 1980/Sommersemester 1981), welche ich neben meiner ganztägigen 2-jährigen Assistententätigkeit als Zahnarzt bei Herrn Dr. Muschel in München in der Maximilianstraße

abschloß. Mitte 1982 lieferte ich die Dissertation ab. Auf meine Anfrage gegen Ende des Jahres galt die Arbeit als verschollen und tauchte wieder auf nach einem von mir induzierten Brief an Frau Prof. Dr. Simmonds aus London und wurde mir unkorrigiert von Herrn Dr. Löffler wieder ausgehändigt. Zwischenzeitlich wurde die von mir gefundene Familie von Herrn Dr. Banholzer, dem Schwiegersohn von Herrn Prof. Dr. Zollner, weiterbearbeitet, ein Teil wurde beim Arztekongreß in Maastricht veröffentlicht, Herr Dr. Löffler schreibt über das gleiche Thema eine Habilitationsarbeit und ein Herr Dr. Stenzel bezieht sich in seiner Dissertation ebenso auf meine Arbeit.

Im September 1982, nach Abschluß meiner Assistentenzeit, ließ ich mich in eigener Praxis in München in der Hohenzollernstraße als Zahnarzt nieder, wo ich bis heute tätig bin.

